ECONMED EUROPE

Analiza kliniczna dla produktu leczniczego Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego

Kwiecień 2024

Wersja 1.0

Analizę przeprowadzono na zlecenie:

SERVIER POLSKA Sp. z o.o.
ul. Burakowska 14
01-066 Warszawa

Wykonawca opracowania:

EconMed Europe Sp. z o.o.
ul. Królewska 21
32-087 Wola Zachariaszowska

Autorzy:

[redacted]

Data zakończenia opracowania:

Kwiecień 2024

Konflikt interesów:

Autorzy raportu deklarują brak konfliktu interesów

1. Streszczenie

Cel analizy

Celem niniejszej analizy klinicznej (AKL) jest ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl, T/T) w skojarzeniu z bewacyzumabem (BEW) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) w porównaniu do leczenia lekiem Lonsurf® w monoterapii.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu Lonsurf®

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Servier Polska Sp. z o. o.

Metodyka

Analiza kliniczna została przeprowadzona w ramach systematycznego przeglądu literatury zgodnie z wytycznymi dotyczącymi Oceny Technologii Medycznych oraz obowiązującymi w Polsce regulacjami prawnymi dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację (tzw. „minimalne wymagania"). Pytanie kliniczne zostało sformułowane zgodnie z metodyką PICOS:

Populacja: Dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego, mający udokumentowaną nieskuteczność wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anty-VEGF i anty-EGFR lub braku możliwości zastosowania wymienionych metod;;
Interwencja: Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl) w skojarzeniu z bewacyzumabem. Dawkowanie T/T + BEW zgodne z ChPL
Komparator: Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl) w monoterapii (brak leczenia dodatkowego bewacyzumabem u pacjentów otrzymujących T/T);
Punkty końcowe: Skuteczność: całkowite przeżycie (OS), czas przeżycia wolny od progresji (PFS) oraz ogólny współczynnik odpowiedzi (ORR) – w tym współczynnik kontroli choroby (DCR); Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, zgony; Jakość życia i wyniki zorientowane na pacjenta (PROs);
Typy badania: Badania eksperymentalne randomizowane i nierandomizowane z grupą kontrolną; Badania obserwacyjne z grupą kontrolną;
Typ publikacji: badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz abstrakty konferencyjne wnoszące dodatkowe dane dla tych badań;
Język: prace opublikowane w j. polskim i angielskim.

Przegląd systematyczny został przeprowadzony wg metodologii zalecanej przez *Cochrane Collaboration*. W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy *MEDLINE*, *EMBASE*, *Cochrane Library* oraz rejestry badań klinicznych w celu odnalezienia nieopublikowanych badań spełniających kryteria włączenia. Wiarygodność badań RCT oceniano za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration*.

Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Włączeniu do analizy podlegały aktualne przeglądy systematyczne opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku polskim i angielskim. W wyniku wyszukiwania odnaleziono pięć pełnotekstowych przeglądów systematycznych, przedstawiających wyniki dotyczące analizowanego pytania klinicznego: Gao, 2023; Chen, 2021; Yoshino, 2023; Liu, 2021 oraz; Ge, 2022. oraz Shitara, 2024.

Zidentyfikowane publikacje jednogłośnie wskazują, że kombinacja leków T/T + BEW jest skuteczną metodą leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, dającą lepsze efekty terapeutyczne niż monoterapia T/T. Pacjenci podlegający terapii skojarzonej osiągają dłuższe przeżycie całkowite oraz dłuższy czas bez progresji choroby. Współczynnik kontroli choroby również jest wyższy u pacjentów w leczeniu skojarzonym niż u ich odpowiedników leczonych monoterapią. Profil bezpieczeństwa wnioskowanej terapii był dobry i utrzymywał się na poziomie zbliżonym do tego, jaki charakteryzuje monoterapię.

Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wyszukiwania w bibliograficznych bazach informacji medycznej oraz rejestrach badań klinicznych odnaleziono łącznie 20 rekordów opisujących wyniki badań pierwotnych, które zakwalifikowano jako użyteczne do stworzenia niniejszej analizy.

Analiza główna

Do analizy głównej zakwalifikowano łącznie osiem publikacji (Prager 2023; Prager 2023a; Tabernero 2023a; Tabernero 2023b; Taieb, 2024a; NCT04737187; EudraCT 2020-001976-14 oraz CL3-95005-007) spełniających kryteria postawione w PICOS. Wszystkie te publikacje dotyczą jednego randomizowanego badania klinicznego SUNLIGHT. Badanie to zostało zaprojektowane i przeprowadzone w celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa terapii prowadzonej przy użyciu triflurydyny/typiracylu skojarzonej z bewacyzumabem. Było to randomizowane, aktywnie kontrolowane badanie kliniczne III fazy, prowadzone metodą grup równoległych. Dawkowanie wynosiło w przypadku T/T 35 mg/m2 doustnie, dwukrotnie w ciągu dnia, w dniach 1-5 i 8-12, natomiast BEW 5 mg/kg dożylnie w dniach 1 i 15. Leczenie odbywało się w 28-dniowych cyklach a dawkowanie wspomnianych leków było zgodne z zapisami w ChPL.

Uczestnikami badania byli dorośli pacjenci z przerzutowym, nieoperacyjnym CRC, leczeni uprzednio co najmniej dwoma schematami chemioterapii, obejmującymi fluoropirymidynę, irynotekan, oksaliplatynę i lekach anty-VEGF lub anty-EGFR (u pacjentów z nowotworami typu dzikiego RAS).

Badanie SUNLIGHT było badaniem wiodącym na podstawie którego EMA i FDA dopuściły stosowanie leku Lonsurf® w skojarzeniu z bewacyzumabem u dorosłych pacjentów leczonych z powodu przerzutowego raka jelita grubego. Próba kliniczna SUNLIGHT jest również podstawą umieszczenia leczenia skojarzonego T/T+BEW jako standard postępowania w 3L+ w wytycznych leczenia ESMO mCRC (wersja 1.1 z lipca 2023, poziom dowodów i rekomendacji – IA, *Magnitude of Clinical Benefit Scale*: 4) u wszystkich pacjentów z mCRC (zarówno RAS i BRAF-wt, jak i z mutacją RAS-mut i BRAF-mut V600E).

Analiza dodatkowa

Systematyczne przeszukanie baz danych medycznych dostarczyło również 12 publikacji, które nie będąc dowodami naukowymi najwyższej klasy nie zostały włączone do analizy głównej; niosą one jednak na tyle istotne dane, że całkowite ich pominięcie dałoby niepełny obraz sytuacji dotyczącej postawionego pytania klinicznego. Jest to pięć publikacji podających wyniki jednego randomizowanego badania klinicznego II fazy, tzw. badanie duńskie (EudraCT 2016-005241-23; Pfeiffer, 2020; Pfeiffer, 2020a; Pfeiffer, 2023 i Pfeiffer, 2019) oraz siedem publikacji prezentujących efekty leczenia rozpatrywanymi lekami uzyskane w praktyce klinicznej (Kagawa, 2023; Chida, 2021; Nose, 2020; Fujii, 2019; Kotani, 2019; Nie, 2022; Shibutani, 2020).

Badanie Duńskie

Randomizowane, otwarte, aktywnie kontrolowane badanie kliniczne II fazy prowadzone metodą grup równoległych, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej T/T + BEW z monoterapią T/T. Dawkowanie wynosiło w przypadku T/T 35 mg/m2 doustnie, dwa razy dziennie w dniach 1-5 i 8-12, natomiast BEW 5 mg/kg dożylnie w dniach 1 i 15. Obydwa leki stosowano w 28-dniowych cyklach.

Uczestnikami badania byli dorośli pacjenci z przerzutowym CRC, leczeni uprzednio schematami chemioterapii, które obejmowały fluoropirymidynę, irynotekan, oksaliplatynę i przeciwciało monoklonalne anty-VEGF lub anty-EGFR (ten ostatni u pacjentów z nowotworami typu dzikiego RAS).

Badanie to nie zostało włączone do analizy głównej, gdyż – jako badanie II fazy – stanowiło wstęp do dalszych badań III fazy. Przeprowadzono je na niewielkiej populacji pacjentów (N=93) aby potwierdzić skuteczność kombinacji T/T + BEW uzyskaną wstępnie we wcześniejszych badaniach I oraz II fazy. Dzięki potwierdzeniu założenia o korzyściach, jakie daje włączenie bewacyzumabu do leczenia pacjentów z przerzutowym, opornym na leczenie rakiem jelita grubego, badanie duńskie dało podwaliny pod zaprojektowanie dużego, opartego na kilkuset pacjentach badania III fazy. Wyniki badania duńskiego zostały przedstawione w analizie dodatkowej jako dane wspierające/potwierdzające analizę główną.

Badania RWD

Siedem publikacji RWD, które włączono do analizy dodatkowej zawiera wyniki leczenia uzyskiwane w praktyce klinicznej opartej na stosowaniu kombinacji triflurydyna/typiracyl podawanej w skojarzeniu z bewacyzumabem a punktem odniesienia w każdym z nich byli pacjenci leczeni monoterapią T/T.

Badania opierały się na pomiarze odsetka OR i DCR, długości OS i PFS a w kwestii bezpieczeństwa zastosowanej terapii na częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz ich nasilenia. Jedno z badań dotyczyło dodatkowo oceny związku między występowaniem neutropenii a stopniem skuteczności terapii u pacjentów z mCRC, jedno dodatkowo sprawdzało ewentualny wpływ stosowania bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia na efektywność terapii w kolejnych liniach.

Analiza główna – badanie SUNLIGHT

RCT prowadzone w 13 krajach, w około stu lokalizacjach. Pacjenci byli losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej T/T+ BEW lub do grupy otrzymującej T/T w monoterapii. W ramach kombinacji triflurydyny z typiracylem podawano preparat Lonsurf®, bewacyzumab stosowano pod postacią leku Avastin®. Pacjenci byli poddawani terapii aż do momentu wystąpienia progresji choroby lub pojawienia się nieakceptowalnej toksyczności leków.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była skuteczność stosowania terapii skojarzonej T/T + BEW z monoterapią T/T w zakresie długości przeżycia całkowitego. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: długość przeżycia bez progresji choroby, współczynnik kontroli choroby, odsetek pacjentów całkowicie lub częściowo odpowiadających na leczenie a także bezpieczeństwo stosowania terapii oraz jej wpływ na jakość życia pacjentów.

Analiza OS została przeprowadzona przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, w którym uwzględniono trzy czynniki stratyfikacji: region geograficzny, czas metastazy oraz status pod względem istnienia u niego mutacji *RAS*. Dodatkowe czynniki prognostyczne identyfikowano wśród następujących współzmiennych: stan sprawności wg ECOG, pierwotna lokalizacja choroby, płeć, wiek, liczba wcześniejszych linii leczenia, przebyta resekcja chirurgiczna, liczba przerzutów, liczba neutrofili i limfocytów oraz wcześniejsze stosowanie bewacyzymabu.

Badanie było zaprojektowane tak, aby można było z 90% pewnością wykryć 30% mniejsze ryzyko zgonu w populacji otrzymującej leczenie skojarzone w porównaniu do ryzyka występującego w populacji poddawanej monoterapii.

Uczestnikami badania byli mieszkańcy Unii Europejskiej, Ukrainy, Rosji, Stanów Zjednoczonych i Brazylii, rasy białej, posiadający w większości diagnozę raka okrężnicy. Obydwie płcie były reprezentowane równo.

Ocenę skuteczności w badaniu SUNLIGHT przeprowadzono u wszystkich pacjentów, którzy przeszli randomizację, zgodnie z zasadą intencji leczenia. Mediana czasu obserwacji pacjenta z ramienia interwencji i ramienia komparatora wynosiła odpowiednio 14,2 miesięcy i 13,6 miesięcy.

W całej populacji osób badanych mediana OS wyniosła 10,8 mies. w grupie T/T + BEW versus 7,5 mies. w grupie kontrolnej (HR dla zgonu 0,61; 95% CI: 0,49 do 0,77;

P<0.001). Redukcja ryzyka zgonu wyniosła 39% przy zachowaniu istotności statystycznej.

Wyraźnie dłuższą medianę OS (15,1 mies.) osiągnęli ci pacjenci, którzy byli bewacyzumab-naive, chociaż warto podkreślić, że również ci, którzy już w przeszłości przyjmowali bewacyzumab (a było ich w badaniu SUNLIGHT aż 72%) również odnieśli korzyść: mediana OS w tej grupie to 9,0 mies., przy zachowaniu istotności statystycznej wyniku. Dłuższe przeżycie całkowite (mediana OS 14,2 mies.) obserwowano także wśród pacjentów, który zachowali w trakcie leczenia dobre parametry krwi w zakresie liczby krwinek białych.

Najkrótszym czasem przeżycia w ramieniu pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone charakteryzowali się uczestnicy mający wielokrotne metastazy (mediana OS 8,5 miesiąca) nie poddawani chirurgicznej resekcji zmian nowotworowych oraz mający niekorzystne parametry morfologii krwi (te grupy osiągnęły medianę OS równą 9,0 miesięcy). Należy jednak podkreślić, że nawet te najkrótsze mediany przeżycia były i tak istotnie statystycznie dłuższe, niż ten sam parametr osiągany w grupach, których uczestnicy byli poddawani monoterapii.

Na podstawie analizy *post hoc* badacze stwierdzili, że obecność mutacji w genie $KRAS^{G12}$ nie ma wpływu na długość OS: długość przeżycia pacjentów ze zmutowanym genem (ponad 8 mies.) była zbliżona do długości przeżycia pacjentów bez mutacji (nieco ponad 9 mies.).

W całej populacji osób badanych mediana PFS wyniosła 5,6 mies. w grupie T/T + BEW versus 2,4 mies. w grupie kontrolnej T/T. Redukcja ryzyka progresji choroby wyniosła 56% przy poziomie istotności P<0,001.

Wyraźnie dłuższą medianę PFS (7,7 mies.) osiągnęli ci pacjenci, którzy byli bewacyzumab-naive, chociaż warto podkreślić, że również ci, którzy już w przeszłości przyjmowali bewacyzumab, również odnieśli korzyść: mediana PFS w tej grupie to 4,5 mies., przy zachowaniu istotności statystycznej wyniku. Zauważalnie dłuższa mediana PFS wystąpiła też wśród pacjentów mających zmutowany gen BRAF (7,8 mies.), choć wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

Najkrótszym czasem przeżycia w ramieniu pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone charakteryzowali się uczestnicy mający wielokrotne metastazy (mediana PFS 4,1 miesiąca) oraz mający niekorzystne parametry morfologii krwi (mediana PFS 4,2 mies.) Należy jednak podkreślić, że nawet te najkrótsze mediany przeżycia wolnego od progresji choroby były i tak istotnie statystycznie dłuższe, niż ten sam parametr osiągany w grupach, których uczestnicy byli poddawani monoterapii.

Połowa pacjentów włączonych do badania w ramieniu monoterapii już po ok. 2,5 miesiącach doświadczyła progresji choroby, podczas gdy u pacjentów leczonych terapią skojarzoną progresja następowała później (u połowy z nich choroba zaczęła postępować po 5,5 miesiącach).

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie był wyższy u pacjentów, którym podawano leczenie skojarzone a różnica między grupami wyniosła prawie 5%.

Biorąc pod uwagę określony problem decyzyjny zidentyfikowany w APD oraz istotne różnice w profilu pacjentów polskich pod względem wcześniejszego stosowania bewacyzumabu w porównaniu do uczestników badania klinicznego (35,8% w porównaniu do 72%), przedstawiono wyniki z analizy ekonomicznej w formie średnich wartości dotyczących przeżycia ogólnego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Uzyskane wyniki wskazują, że zastosowanie skojarzenia leczenia T/T+BEW w populacji odpowiadającej warunkom klinicznym w Polsce wydłuża zarówno przeżycie pacjentów, jak i czas wolny od progresji choroby w porównaniu do zastosowania wyłącznie leczenia T/T.

Dla całej populacji, uwzględniającej polskie dane na temat ekspozycji na bewacyzumab przed leczeniem T/T (35,8%), średnie OS wynoszą odpowiednio 19,82 miesiąca i 11,87 miesiąca dla leczenia T/T+BEW i T/T. Zatem zastosowanie interwencji wydłuża czas przeżycia o 67%, czyli o niemal 8 miesięcy w porównaniu do samego leczenia T/T. Natomiast średni PFS przy zastosowaniu połączenia T/T + BEW wynosi 8,93 miesiąca, podczas gdy dla samego T/T jest to 3,84 miesiąca, co oznacza wydłużenie PFS o ponad 5 miesięcy, czyli o 133% w porównaniu do komparatora. Powyższe wyniki najlepiej odzwierciedlają potencjalne efekty zdrowotny zastosowania skojarzenia T/T+BEW w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego u polskich pacjentów.

U 98% uczestników zanotowano wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, w tym u 72,4% pacjentów z grupy interwencji i u 69,5% pacjentów z ramienia komparatora były one poważne (w stopniu co najmniej trzecim wg CTCAE).

Najczęściej notowanym AE ≥ 3 stopnia, niezależnie od ramiona badania, była neutropenia: doświadczyło jej 43,1% pacjentów z grupy interwencji i 32,1% z grupy komparatora. W następnej kolejności były anemia (powszechniejsza wśród pacjentów leczonych monoterapią, 11,0% vs 6,1%), oraz zmniejszona liczba neutrofili (częściej notowana w grupie chorych poddawanych leczeniu z dodatkiem bewacyzumabu, 8,9% vs 5,3%). W badaniu nie wystąpiły zgony, których przyczyną było leczenie.

Poważne zdarzenia niepożądane zdarzały się w obydwu ramionach badania odpowiednio w 24,8% i 31,3%.

Taki sam odsetek pacjentów z obydwu ramion badania wycofał się z uczestnictwa z powodu nieakceptowalnych dla niego zdarzeń niepożądanych, pojawiających się w trakcie leczenia: 12,6% pacjentów z grupy interwencji i tyle samo z grupy komparatora.

Pacjenci będący leczeni tylko T/T o trzy miesiące szybciej doświadczali pogorszenia stanu sprawności niż ich odpowiednicy z grupy leczonej dodatkowo bewacyzumabem.

Pogorszenie globalnego stanu zdrowia następowało szybciej u pacjentów poddawanych monoterapii – już po niespełna 5 miesiącach, podczas gdy pacjenci poddawani terapii skojarzonej żyli bez znacznego pogorszenia ponad 8,5 miesiąca. Ostateczne pogorszenie również

następowało szybciej u pacjentów leczonych bez dodatku bewacyzumabu.

Odsetki pacjentów utraconych w przebiegu badania SUNLIGHT były porównywalne między ramionami terapeutycznymi: 87,0% utraconych pacjentów z ramienia interwencji oraz 98,4% uczestników z ramienia komparatora. Główną przyczyną utraty była progresja choroby a tylko niewielki odsetek (po 6,5% w każdym z ramion) był wynikiem rezygnacji z powodu działań niepożądanych.

Analiza dodatkowa - RCT

Randomizowane, otwarte, aktywnie kontrolowane, dwuramienne badanie kliniczne II fazy, w całości przeprowadzone w Danii.

Uczestnikami badania byli dorośli pacjenci z przerzutowym CRC, leczeni uprzednio schematami chemioterapii, które obejmowały fluoropirymidynę, irynotekan, oksaliplatynę i przeciwciało monoklonalne anty-VEGF lub anty-EGFR (ten ostatni u pacjentów z nowotworami typu dzikiego RAS). Pacjenci byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej T/T+ BEW lub do grupy otrzymującej T/T w monoterapii (w stosunku 1:1).

Oceny kliniczne przeprowadzono 4 i 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie co 8 tygodni aż do progresji choroby. Toksyczność oceniano po każdym 28-dniowym cyklu chemioterapii, natomiast parametry hematologiczne mierzono w czternastym dniu każdego cyklu leczenia. Wszyscy pacjenci byli obserwowani pod kątem przeżycia, aż do śmierci lub do chwili zakończenia badania.

Badanie duńskie potwierdziło wyniki badań klinicznych prowadzonych uprzednio nad zdolnością bewacyzumabu do poprawy OS i PFS u pacjentów chorych na mCRC, zachowując przy tym akceptowalny profil bezpieczeństwa terapii. Pacjenci leczeni T/T + BEW osiągali dłuższą medianę czasu do progresji choroby niż ci, których poddawano monoterapii bez dodatku bewacyzumabu a uzyskany wynik osiągnął poziom istotności statystycznej. Niezależnie od rozpatrywanego miesiąca terapii, odsetek pacjentów bez progresji choroby był w grupie interwencji wyższy. W przypadku OS – podobnie jak PFS – odsetki pacjentów żyjących były wyższe w grupie interwencji w każdym miesiącu badania. Ryzyko zgonu wyniosło HR=0,55 a wynik ten osiągnął poziom istotności statystycznej. Uczestnicy ramienia interwencji, niezależnie od podgrupy, przeżywali dłużej niż ich odpowiednicy z ramienia komparatora - jedynie pacjenci nie mający mutacji w genie RAS mieli nieco większe ryzyko zgonu (HR 1,08) jeśli byli leczeni terapią skojarzoną.

Publikacja prezentująca wyniki końcowe analizy badania duńskiego podaje, że wśród pacjentów z ramienia interwencji u których w trakcie początkowych cykli chemioterapii doszło do neutropenii wykazywali ostatecznie znacząco dłuższe przeżycie całkowite niż ci, u których nie doszło do jej rozwoju. Podobnie wśród pacjentów z ramienia komparatora – brak neutropenii indukowanej chemioterapią powodował krótsze przeżycie całkowite, nawet od tych pacjentów, których stan somatyczny wymagał odkładania dawek leku w czasie o co najmniej 5 dni.

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym dotykającym uczestników badania duńskiego w stopniu co najmniej trzecim była neutropenia: wystąpiła ona u jednej trzeciej uczestników leczonych monoterapia i prawie dwukrotnie częściej u pacjentów podlegających terapii skojarzonej. Poważne zdarzenia niepożądane zdarzały się w obydwu ramionach badania równomiernie u nieco ponad 40% uczestników. Uczestnicy omawianego badania podlegali terapii przez około 5 miesięcy, jeśli byli przydzieleni do grupy interwencji i około 2,5 miesiąca, jeśli trafili do grupy leczonej komparatorem. Głównym powodem dyskontynuacji była progresja choroby.

Analiza dodatkowa – badania RWD

Odnalezione badania RWD wnoszą cenne dowody na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej u pacjentów chorych na przerzutową postać raka jelita grubego uzyskane w warunkach leczenia poza ściśle nadzorowanym badaniem klinicznym. Sześć ze zidentyfikowanych publikacji opisuje wyniki leczenia uzyskane na populacji chorych z Japonii, jedno podaje wyniki z Chin.

Jakościowe zestawienie wyników dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów leczonych T/T w skojarzeniu z bewacyzumabem wyraźnie wskazuje na korzyści, jakie daje stosowanie obydwu tych leków w ramach wspólnej terapii. W każdym ze zidentyfikowanych badań mediana OS jest dłuższa wśród pacjentów poddawanych terapii skojarzonej i w sześciu na siedem przypadków są to wyniki istotne statystycznie.

Jedno z badań RWD prezentuje wyniki dotyczące przeżycia pacjentów w zależności od wykształcenia się u niego silnej neutropenii. Wyniki są zbieżne z tymi uzyskanymi w badaniu duńskim a mianowicie obecność neutropenii wiąże się z wydłużeniem przeżycia pacjenta.

W każdym ze zidentyfikowanych badań czas do wystąpienia progresji choroby jest dłuższy wśród pacjentów poddawanych terapii skojarzonej i w każdym z badań wynik jest na poziomie istotności statystycznej.

Trzy spośród zidentyfikowanych badań podają odsetki ORR – każdym przypadku wynik był korzystniejszy wśród pacjentów leczonych T/T + BEW, choć poziom różnic był statystycznie nieistotny. Inaczej w przypadku odsetków DCR: w większości badań korzyść pacjentów wynikająca z dodatku bewacyzumabu do ich terapii była statystycznie istotna.

Wśród najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych, jakie dotykały pacjentów leczonych T/T oraz T/T + BEW w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej były neutropenia oraz leukopenia.

Poszerzona ocena bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania skojarzenia triflurydyny/typiracylu i bewacyzumabu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych agencji

rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: URPL, EMA, FDA i WHO.

Nie zidentyfikowano alertów bezpieczeństwa dotyczących rozpatrywanego połączenia substancji czynnych. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych wystosował w 2010 roku informację o przypadkach martwicy kości szczęki lub żuchwy u pacjentów z chorobą nowotworową leczonych bewacyzumabem (Avastin®) oraz otrzymujących równocześnie lub uprzednio bisfosfoniany.

Najczęstszymi kategoriami zgłaszanych ADR w przypadku obydwu rozpatrywanych preparatów były zaburzenia ogólne, stany w miejscu podania oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Ograniczenia analizy

Badanie SUNLIGHT stanowi, jak do tej pory, największe źródło wiedzy klinicznej na temat konsekwencji stosowania triflurydyny/typiracylu w skojarzeniu z bewacyzumabem u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Posiada ono jedno zidentyfikowane ograniczenie: jako badanie otwarte nie zapewnia zaślepienia wśród uczestników przyjmujących poszczególne terapie a także osób badających uczestników, wykonujących pomiary i dokonujących obliczeń w ramach prowadzonej analizy.

Brak zaślepienia oraz mała liczebność pacjentów biorących udział w badaniu to ograniczenia RCT duńskiego, włączonego do analizy dodatkowej.

Wśród badań RWD stwierdzono ograniczenia w postaci różnic w wyjściowej charakterystyce uczestników a także małą ich liczebność, dzieloną dodatkowo na liczne podgrupy, które analizowano oddzielnie. W rezultacie wyniki poszczególnych podgrup pacjentów opierają się w niektórych badaniach na bardzo małych liczebnościach co obniża ich wiarygodność. Badania RDW cechuje też duże zróżnicowanie mediany czasu obserwacji, co uniemożliwiło przeprowadzenie ich metaanalizy i wyciągnięcie spójnych, wiarygodnych wniosków.

Wszystkie odnaleziona badania wtórne cechuje niska jakość (wynikająca z braku zamieszczania w nich listy publikacji wykluczonych podczas selekcji wraz z podaniem powodów tego wykluczenia a także nieuwzględnienie wiarygodności pojedynczych badań w interpretacji wyników i formułowaniu wniosków płynących z metaanaliz).

Wnioski

Po przeanalizowaniu wszystkich dostępnych danych, jakie zidentyfikowano w procesie systematycznego przeglądu literatury można sformułować następujące wnioski:

- Terapia skojarzona prowadzona za pomocą triflurydyny/typiracylu z dodatkiem bewacyzumabu przynosi dodatkową korzyść kliniczną w populacji osób dorosłych chorych na przerzutowe CRC. Pacjenci poddawani terapii skojarzonej osiągali znacząco dłuższe przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby, a także doświadczali lepszej kontroli choroby w porównaniu z pacjentami poddawanymi monoterapii.
- Korzyści z terapii skojarzonej dotyczą wszystkich istotnych klinicznie podgrup pacjentów. Dłuższy OS i PFS osiągali wszyscy chorzy stosujący wspomniany lek, niezależnie od wcześniejszego stosowania bewacyzumabu, wieku, płci, lokalizacji choroby pierwotnej, liczby przerzutów lub statusu mutacji RAS.
- Stosowanie terapii skojarzonej może przedłużyć przeżycie również tym pacjentom, u których zawiodło intensywne leczenie w kilku poprzednich liniach. Wyniki badań potwierdzają, że podgrupy pacjentów stosujących bewacyzumab w ramach początkowych rzutów leczenia nadal odnoszą istotne klinicznie korzyści, jeśli podaje im się go w skojarzeniu z triflurydyną/typiracylem w dalszych liniach terapii.
- Poddanie pacjentów terapii skojarzonej nie pogarsza bezpieczeństwa ich leczenia. Ryzyko wystąpienia SAEs lub AEs prowadzących do przerwania leczenia nie wzrasta, jeśli do leczenia triflurydyną/typiracylem zostanie dołączony bewacyzumab. Zebrane wyniki badań potwierdzają wzrost ryzyka wystąpienia ciężkiej neutropenii, ale już nie gorączki neutropenicznej, która wyraźnie częściej występowała u chorych leczonych monoterapią opartą na triflurydynie/typiracylu.
- Skuteczność terapii skojarzonej w zaawansowanych liniach terapii raka jelita grubego jest ustabilizowana. Wyniki leczenia chorych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej pokrywają się z tymi, jakie uzyskiwano w ściśle nadzorowanych badaniach klinicznych.

Biorąc pod uwagę powyższe wnioski, terapia skojarzona łącząca triflurydynę/typiracyl z bewacyzumabem wydaje się obecnie najbardziej obiecującym schematem leczenia trzeciego rzutu raka jelita grubego z przerzutami. Przeprowadzona na potrzeby modelowania analiza parametryczna wskazuje na bardzo istotne wydłużenie przeżycia chorych (o 8 miesięcy), co stanowi 2/3 oczekiwanego OS w grupie kontrolnej badania SUNLIGHT. Istotny jest też fakt, że terapia skojarzona łącząca triflurydynę/typiracyl z bewacyzumabem jest obecnie, według najnowszych wytycznych ESMO (wersja 1.1 z lipca 2023), standardem leczenia u wszystkich pacjentów z mCRC, zarówno tych z mutacjami RAS i BRAF, jak i bez nich [najwyższy możliwy poziom rekomendacji: I, A]. Wynika stąd silna potrzeba refundacji tej terapii dla pacjentów z mCRC w Polsce.

Spis treści

1. Streszczenie 3
2. Cel analizy 12
3. Metodyka 14
3.1. Schemat przeprowadzenia analizy 14
3.2. Pytanie kliniczne 14
3.3. Wyszukiwanie i źródła danych 15
3.3.1. Badania wtórne 16
3.3.2. Badania pierwotne 16
3.4. Selekcja badań 16
3.5. Ekstrakcja danych 17
3.6. Ocena jakości badań 17
3.6.1. Badania wtórne 17
3.6.2. Badania pierwotne 18
3.7. Analiza statystyczna 18
3.8. Synteza danych 19
4. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych 21
4.1. Kluczowe wyniki z odnalezionych badań wtórnych 24
5. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych 37
5.1. Analiza główna 37
5.2. Analiza dodatkowa 38
5.3. Zakończone badania kliniczne 40
6. Analiza główna – badanie SUNLIGHT 41
6.1. Charakterystyka badania 41
6.1.1. Metodyka 41
6.1.2. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów 45
6.1.3. Charakterystyka interwencji 46
6.2. Skuteczność kliniczna 46
6.2.1. Przeżycie całkowite (OS) 47
6.2.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS) 53

6.2.3. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) i współczynnik kontroli choroby (DCR) 57
6.3. Bezpieczeństwo 58
6.4. Jakość życia 61
6.5. Utrata pacjentów z badania 62
7. Analiza dodatkowa 63
7.1. Badanie duńskie 63
7.1.1. Charakterystyka badania 63
7.1.2. Wyniki uzyskane w badaniu duńskim 65
7.2. Dowody z praktyki klinicznej 70
7.2.1. Charakterystyka włączonych badań 70
7.2.2. Zestawienie wyników badań RWD 75
8. Poszerzona ocena bezpieczeństwa 78
8.1. Alerty bezpieczeństwa 78
8.2. Raportowane działania niepożądane 79
8.3. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych (ChPL) 80
9. Dyskusja 83
10. Ograniczenia 85
11. Wnioski 87
12. Załączniki 89
12.1. Strategie wyszukiwania 89
12.2. Diagram wyszukiwania publikacji – PRISMA 91
12.3. Formularze ekstrakcji danych 93
12.4. Ocena wiarygodności badań 94
12.4.1. Kwestionariusze do oceny 94
12.4.2. Wyniki oceny wiarygodności badań 96
12.5. Charakterystyka punktów końcowych 98
13. Bibliografia 100
14. Spis tabel i rysunków 113

Indeks skrótów

AACR	*American Association for Cancer Research*
ADR	Niepożądana reakcja na lek (ang. *adverse drug reaction*)
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*)
AKL	Analiza kliniczna
AMSTAR	Narzędzie oceny jakości systematycznych przeglądów literatury (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews)*
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	*American Society of Clinical Oncology*
BEW	Bewacyzumab
BRAF	Mutacja powodująca brak reakcji na mechanizmy blokujące rozwój wadliwej komórki
BSC	Najlepsza terapia wspierająca (ang. *best supportive care*)
CRC	Rak jelita grubego (ang. *colorectal cancer*)
ECOG	*Eastern Cooperative Oncology Group*
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency)*
ESMO	*European Society for Medical Oncology*
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*)
FDT	Triflurydyna
GGN	Górna granica normy
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. *Health Technology Assessment*)
HR	Współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*)
HRQoL	Jakość życia powiązana ze stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*)
ICH	Międzynarodowa Rada Harmonizacji Wymagań Technicznych dla Rejestracji Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *International Conference of Harmonization*)
IQR	Rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*)
mCRC	Przerzutowy rak jelita grubego (ang. *metastatic colorectal cancer)*
MMR	System naprawy błędów w kwasach nukleinowych (ang. *mismatch repair*)
MSI	Niestabilność mikrosatelitarna (ang. *microsatellite instability*)
N	Liczba pacjentów ze zdarzeniem
N	Liczba pacjentów w badaniu
OR	Iloraz szans (ang. *odds ratio*)
OS	Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*)
PICOS	Populacja (ang. *population*), Interwencja (ang. *intervention*), Komparator (ang. *comparator*), Punkty Końcowe (ang. *outcomes*), Typy badań (ang. *study*)

PRISMA	Diagram przepływu publikacji w trakcie przeglądu systematycznego literatury (ang. p*referred reporting items for systematic reviews and meta-analyses)*
RAS	Gen kontrolujący proliferację komórek
RCT	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne
RWD	Wyniki pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-world data*)
RR	Współczynnik ryzyka (ang. *risk ratio*)
SAE	Poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*)
SLR	Przegląd systematyczny literatury (ang. *systematic literature review*)
SUCRA	Pole powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingu (ang. *surface under the cumulative ranking curve*)
TAS-102	Triflurydyna/typiracyl (nazwa stosowana w badaniach nad lekiem)
TEAE	Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*)
TPI	Typiracyl
T/T	Triflurydyna/typiracyl
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

2. Cel analizy

Celem niniejszej analizy klinicznej (AKL) jest ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl, T/T) w skojarzeniu z bewacyzumabem (BEW) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. *colorectal cancer*, CRC) w porównaniu do leczenia lekiem Lonsurf® w monoterapii.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu Lonsurf®

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Servier Polska Sp. z o. o.

Kluczowe dane dotyczące historii przebiegu procesu rejestracji nowego wskazania dla leku Lonsurf, w skojarzeniu z bewacyzumabem (w kontekście prac Rady Przejrzystości nad zasadnością wprowadzenia kompleksowych zmian w treści programu lekowego B.4.) są następujące:

- W dniu 4 maja 2023 r. w *New England Journal of Medicine* został opublikowany raport z próby klinicznej SUNLIGHT. Zgodnie z wynikami próby, wykazano istotny statystycznie i znaczący klinicznie wpływ dodania bewacyzumabu (BEW) do leczenia triflurydyną/typiracylem (T/T) chorych w trzeciej linii przerzutowego raka jelita grubego. Mediana przeżycia całkowitego OS wyniosła 10,8 miesięcy w grupie T/T+BEW vs 7,5 miesięcy w grupie kontrolnej T/T. Redukcja ryzyka zgonu wyniosła 39% przy poziomie istotności P<0,001;
- W lipcu 2023 r. terapia skojarzona T/T+BEW została umieszczona w wytycznych leczenia przerzutowego raka jelita grubego ESMO z najwyższym poziomem dowodów naukowych [I; A], jako rekomendowane leczenie w trzeciej i dalszych liniach, niezależnie od obecności mutacji RAS i BRAF. Co istotne, leczenie skojarzone T/T+BEW otrzymało 4 punkty w skali *Magnitude of Clinical Benefit Scale* ESMO;
- W dniu 26 lipca 2023 r. Komisja Europejska wydała decyzję zatwierdzającą skojarzenie leku Lonsurf z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymali wcześniej dwa schematy leczenia przeciwnowotworowego;
- W dniu 26 lipca 2023 r. ukazał się protokół nr 29/2023 z posiedzenia Rady Przejrzystości AOTMiT z dnia 24 lipca 2023 r., na którym Rada Przejrzystości obradowała w sprawie zasadności wprowadzenia kompleksowych zmian w treści

programu lekowego B.4, a także w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowej treści załącznika chemioterapii C.82.c BEVACIZUMABUM. W obu przypadkach opinie Rady były pozytywne. Proponowane zmiany w treści załącznika chemioterapii C.82.c BEVACIZUMABUM mają na celu poszerzenie dostępności leczenia bewacyzumabem u chorych z nowotworem złośliwym jelita grubego (C18), zgięcia esiczo–odbytniczego (C19) oraz odbytnicy (C20), poprzez odejście od wskazanych aktualnie schematów, stanu sprawności oraz ograniczenia dostępności dla pacjentów wolnych od przerzutów w OUN. Proponowane brzmienie odnosi się jednak wyłącznie do wskazań rejestracyjnych bewacyzumabu. Zarówno analitycy Agencji, jak i Rada Przejrzystości przygotowując swoje stanowisko (opinię wydano z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.0.9.2023, OT.422.0.10.2023; data ukończenia: 19.07.2023 r.) nie mogli uwzględnić terapii skojarzonej T/T+BEW w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego, ze względu na fakt, iż posiedzenie Rady miało miejsce przed formalnym zatwierdzeniem wskazania przez Komisję Europejską.

Biorąc pod uwagę powyższe, nie doszło do uwzględnienia w ramach przedmiotowych zmian w katalogu chemioterapii (załącznik C.82.c) zastosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z triflurydyną/typiracylem, zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESMO oraz statusem rejestracyjnym produktu leczniczego Lonsurf.

Jednocześnie proponowane w opinii nr 124/2023 brzmienie zapisu: „Lek może być zastosowany u danego pacjenta tylko w jednej, wybranej linii leczenia", w przypadku decyzji o udostępnieniu terapii bewacyzumabem w skojarzeniu z triflurydyną/typiracylem, ograniczałoby możliwość otrzymania leczenia skojarzonego T/T+BEW u istotnej części pacjentów, którzy otrzymali terapię bewacyzumabem na wcześniejszych etapach leczenia, pomimo wskazań medycznych oraz dowodów naukowych wskazujących na wysoką zasadność zastosowania terapii skojarzonej. Zgodnie z konkluzją badaczy SUNLIGHT, korzyść z zastosowania terapii skojarzonej była obserwowana niezależnie od uprzedniego zastosowania bewacyzumabu (72% uczestników próby SUNLIGHT otrzymało wcześniej terapię anty-VEGF – Rysunek 4, strona 48).

3. Metodyka

3.1. Schemat przeprowadzenia analizy

Analiza kliniczna została przeprowadzona w ramach systematycznego przeglądu literatury (ang. *systematic literature review,* SLR) zgodnie z wytycznymi dotyczącymi Oceny Technologii Medycznych (ang. *Health Technology Assessment*, HTA) [1] oraz obowiązującymi w Polsce regulacjami prawnymi dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację (tzw. „minimalne wymagania") [2] wg poniższego schematu:

- Określenie kryteriów włączenia badań do przeglądu systematycznego (PICOS),
- Przeprowadzenie wyszukiwania badań w bibliograficznych bazach danych oraz innych źródłach informacji,
- Selekcja badań w oparciu o tytuły/abstrakty, a następnie pełne teksty publikacji,
- Ekstrakcja danych,
- Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy,
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej,
- Synteza jakościowa i/lub ilościowa (metaanaliza),
- Prezentacja wyników zgodnie z wytycznymi PRISMA [3],
- Przedstawienie ograniczeń analizy oraz dostępnych danych,
- Dyskusja uzyskanych wyników,
- Przedstawienie wniosków końcowych.

Przegląd systematyczny został przeprowadzony wg metodologii zalecanej przez *Cochrane Collaboration* [4].

3.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu T/T w skojarzeniu z BEW w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym CRC w porównaniu do efektów terapeutycznych uzyskiwanych wśród pacjentów tej samej populacji nieotrzymujących dodatkowego leczenia biologicznego w postaci BEW ponad chemioterapię prowadzoną za pomocą leku T/T.

Pytanie kliniczne brzmi następująco: **Czy BEW przynosi dodatkową korzyść kliniczną w populacji osób dorosłych chorych na przerzutowe CRC, jeśli jest podany jako terapia**

skojarzona z leczeniem prowadzonym za pomocą T/T? I czy dodanie BEW do T/T nie pogarsza bezpieczeństwa terapii tych pacjentów?

Szczegółowe kryteria przeglądu systematycznego, mającego znaleźć odpowiedź na postawione wyżej pytanie kliniczne ustalono według schematu PICOS: Populacja, Interwencja, Komparatory, Punkty końcowe, Typ badań (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study).* Przedstawia je Tabela 1.

Tabela 1. Kryteria włączenia badań do przeglądu systematycznego wg schematu PICOS [5]

Parametr	Kryteria włączenia
Populacja P - *population*	Dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego, mający udokumentowaną nieskuteczność wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anty-VEGF i anty-EGFR lub braku możliwości zastosowania wymienionych metod
Interwencja I - *intervention*	• Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl) w skojarzeniu z bewacyzumabem Dawkowanie T/T + BEW zgodne z ChPL [6]
Komparator *C - comparator*	• Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl) w monoterapii (brak leczenia dodatkowego bewacyzumabem u pacjentów otrzymujących T/T)
Punkty końcowe O - *outcomes*	• Skuteczność: całkowite przeżycie (OS), czas przeżycia wolny od progresji (PFS) oraz ogólny współczynnik odpowiedzi (ORR) – w tym współczynnik kontroli choroby (DCR) • Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, zgony • Jakość życia i wyniki zorientowane na pacjenta (PROs)
Typ badań S - *studies*	• Badania eksperymentalne randomizowane i nierandomizowane z grupą kontrolną • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną
Typ publikacji	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz abstrakty konferencyjne wnoszące dodatkowe dane dla tych badań
Kryteria wykluczenia	
• Pacjenci poniżej18 lat; • Pacjenci, u których podstawowe leczenie opiera się na lekach innych niż triflurydyna/typiracyl; • Punkty końcowe niedotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji; • Prace przeglądowe, listy, komentarze etc.; • Populacja badana <10 osób; • Abstrakty konferencyjne podające dane, które nie pochodzą z badań opublikowanych już w pełnej formie	

EGFR - receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*); ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; ORR - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); PICOS - Schemat oceny badań klinicznych: Populacja, Interwencja, Komparatory, Punkty końcowe, Typ badań (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study*); PROs – wyniki zorientowane na pacjenta (ang. *patient-related outcomes*); VEGF - czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*)

3.3. Wyszukiwanie i źródła danych

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 publikacjach umieszczonych w bazie. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów. Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a OR. Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących punktów końcowych, typu badania oraz statusu publikacji, z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Strategie wyszukiwania przedstawione są w Załączniku 12.1

3.3.1. Badania wtórne

Zgodnie z Wytycznymi HTA [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące bazy danych:

- MEDLINE (*via* Ovid),
- EMBASE (*via* PubMed),
- *Cochrane Library* (*via* Wiley).

3.3.2. Badania pierwotne

W celu identyfikacji opublikowanych badań pierwotnych przeszukano następujące elektroniczne bazy danych:

- *MEDLINE* (*via* Ovid),
- *EMBASE* (*via* PubMed),
- *Cochrane Library – (via* Wiley*)*

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.

3.4. Selekcja badań

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu:

- Krok pierwszy: na podstawie tytułów i streszczeń;
- Krok drugi: na podstawie pełnych tekstów publikacji zakwalifikowanych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

Selekcja badań dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (AL, AŚ). Niezgodności pomiędzy analitykami rozwiązywano na drodze konsensusu. Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji badań.

3.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja została przeprowadzona przez dwóch niezależnych analityków (AL, AŚ), przy użyciu formularzy zamieszczonych w Załączniku 12.3. Niezgodności zostały rozstrzygane na zasadzie konsensusu.

3.6. Ocena jakości badań

3.6.1. Badania wtórne

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], wiarygodność przeglądów systematycznych oceniano za pomocą skali AMSTAR 2 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2*) [7]. Przyjęto następujące stopnie wiarygodności:

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność – przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność – przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez przegląd podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność – przegląd zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń.

Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Do kluczowych ograniczeń zaliczamy: brak rejestracji protokołu, nieadekwatna metodyka wyszukiwania, brak podanych przyczyn wykluczenia publikacji, brak oceny ryzyka błędu systematycznego, niepoprawna metodyka analizy ilościowej, brak uwzględnienia wiarygodności badań w interpretacji wyników przeglądu, brak oceny występowania błędu publikacji.

Formularz oceny wiarygodności przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 zamieszczono w Załączniku 12.4.1.

3.6.2. Badania pierwotne

Randomizowane badania kontrolowane (ang. *Randomised Controlled Trials,* RCT) oceniano za pomocą narzędzia zaproponowanego w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Interventions* v_6, *Cochrane Collaboration* RoB 2 (Załącznik 12.4.1.), opierającego się na analizie występowania ryzyka błędu systematycznego w następujących domenach:

- Domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- Domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- Domena 3: analiza danych niekompletnych,
- Domena 4: metoda pomiaru wyników,
- Domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko w każdej z domen może przyjąć jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne (budzące pewne zastrzeżenia). Najsłabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [4].

Wiarygodność wewnętrzna została oceniona niezależnie przez dwóch analityków (AL, AŚ) Wszelkie rozbieżności pomiędzy analitykami rozstrzygano na drodze konsensusu.

3.7. Analiza statystyczna

W niniejszej analizie porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji w stosunku do wyników uzyskanych przy użyciu komparatora. Dane ciągłe podawano w postaci mediany liczby miesięcy wraz ze współczynnikiem ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) oraz 95% przedziałem ufności (ang. *confidence intervals*, CI). Dane dychotomiczne

zostały przedstawione jako liczba uczestników ze zdarzeniem spośród wszystkich uczestników (n/N). Odsetki pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami podawano jako %N. Wszędzie, gdzie było to możliwe, podano wartość *p-value*.

Za poziom istotności statystycznej obrano p<0,05. We wszystkich tabelach raportowano dane pochodzące z publikacji źródłowych.

3.8. Synteza danych

Dane wyekstrahowane ze znalezionych publikacji zostały ocenione pod względem heterogeniczności metodologicznej i klinicznej.

Ostatecznie do analizy głównej włączono publikacje podające dane uzyskane w jednym badaniu klinicznym – nie było więc potrzeby porównywania badań.

Analiza dodatkowa składa się z dwóch części: jednego badania RCT oraz kilku badań podających wyniki uzyskane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-world data*, RWD). Badanie RCT, jako że jest jedno, nie wymagało oceny heterogeniczności.

Ocena heterogeniczności została przeprowadzona dla badań RWD. Metodologia badań RWD została zestawiona w Tabela 2. Badanie *Nie, 2022* jako jedyne prospektywne, zostało wyłączone z oceny heterogeniczności. Pozostałe, retrospektywne badania RWD, porównano pod kątem metodologii i zauważono, że badania znacznie różnią się pod względem czasu obserwacji pacjentów: mediany obserwacji rozpinają się między 6,3 miesiąca i 25,3 miesięcy. Tak duża rozpiętość generuje znaczną heterogeniczność i uniemożliwia meta-analizę wyników zależnych od czasu, jakimi są przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS). Kalkulacja heterogeniczności statystycznej opartej na HR osiąganym w ocenie OS dała I^2 na poziomie 99,57% co wskazało jednoznacznie na bardzo dużą heterogeniczność między wynikami i tym samym niemożność wykonania metaanalizy. Podobnie w ocenie HR osiąganego w PFS: tu I^2 wyniosło 83,83% co również wykluczyło metaanalizę wyników dotyczących oceny czasu do wystąpienia progresji choroby.

Tabela 2.Zestawienie metodologii badań RWD włączonych do analizy dodatkowej

Publikacja	Terapia	Metodyka badania	Mediana okresu obserwacji, mies.	Punkty końcowe	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie	Kryteria gradacji AEs
Kagawa, 2023	T/T + BEW *vs* T/T	Retrospektywne, obserwacyjne, na podstawie wyników z	pacjenci grupy interwencji 11,8 (od 0,0 do 62,3),	OS, TTD, AEs, zgony	nie dotyczy	CTCAE v. 5,0

Publikacja	Terapia	Metodyka badania	Mediana okresu obserwacji, mies.	Punkty końcowe	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie	Kryteria gradacji AEs
		medycznej bazy danych	pacjenci z grupy komparatora 12,0 (od 0,0 do 69,2)			
Chida, 2021	T/T + BEW *vs* T/T	Retrospektywne, obserwacyjne, na podstawie wyników z medycznej bazy danych	25,3 (95%CI: 19,2; 32,2)	PFS, OS, ORR, DCR	RECIST 1.1	CTCAE v. 4,03
Nose, 2020	T/T + BEW *vs* T/T	Retrospektywne, obserwacyjne, na podstawie wyników z medycznej bazy danych	pacjenci grupy interwencji 11,6; pacjenci z grupy komparatora 6,3	PFS, OS, wpływ neutropenii na efekty leczenia	nie dotyczy	CTCAE v. 4,0
Shibutani, 2020	T/T + BEW *vs* T/T	Retrospektywne, obserwacyjne, na podstawie wyników z medycznej bazy danych	bd	PFS, DCR, wpływ wcześniejszego zastosowania BEW na efekty leczenia	RECIST 1.1	CTCAE v. 4,0
Fujii, 2019	T/T + BEW *vs* T/T	Retrospektywne, obserwacyjne, na podstawie wyników z medycznej bazy danych	14,8 (IQR: 7,8; 23,5)	OS, TTF, DCR	RECIST 1.1	CTCAE v. 4,0
Kotani, 2019	T/T + BEW *vs* T/T	Retrospektywne, obserwacyjne, na podstawie wyników z medycznej bazy danych	pacjenci grupy interwencji 7,1; pacjenci z grupy komparatora 7,2	PFS, OS, ORR, DCR, AEs	RECIST 1.1	CTCAE v. 4,03
Nie, 2022	T/T + BEW vs T/T	Prospektywne, eksperymentalne, jednoośrodkowe, trzyramienne[a]	bd	ORR (w tym CR i PR), DCR (w tym CR, PR i SD), PFS, OS, AEs	RECIST 1.1	CTCAE v. 4,0

[a]do analizy wykorzystano wyłącznie dane pochodzące z dwóch ramion: T/T + BEW oraz T/T, pomijając wyniki dotyczące pacjentów, którym podawano ICIs

AEs – działania niepożądane (ang. *adverse events*); BEW – bewacyzumab; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); CTCAE – kryteria oceny zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events); DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); ICI - inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego (ang. *immune checkpoint inhibitors*); IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); mCRC; ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); RECIST – kryteria oceny reakcji guzów litych na leczenie (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*); SD – choroba na stabilnym poziomie (ang. *stable disease*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Wobec powyżej przedstawionych różnic między zidentyfikowanymi badaniami RWD odstąpiono od kumulacji wyników w metaanalizie i postanowiono o przedstawieniu wyników odrębnie dla każdego z badań. Jakościowe zestawienie wyników dotyczących PFS, OS, DCR oraz zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AEs) znajduje się w Rozdziale 7.2.2.

4. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Zgodnie z wytycznymi HTA [1] należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych. Najwyższy poziom wiarygodności cechuje aktualne przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające analizowany problem kliniczny.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano bazy MEDLINE, EMBASE oraz *Cochrane Library*. Włączeniu do analizy podlegały przeglądy systematyczne opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku polskim i angielskim.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono sześć przeglądów systematycznych (ang. *systematic literature review*, SLR), przedstawiających wyniki dotyczące analizowanego pytania klinicznego (Załącznik 0). Wszystkie opublikowane są w formie pełnotekstowej, dodatkowo jeden posiada też formę doniesienia konferencyjnego (nie wnosi ono do analizy jednak żadnych danych, których nie ma w postaci pełnotekstowej i tylko ta druga została do niej włączona). Odnalezione badania przedstawia Tabela 3.

Tabela 3. Badania wtórne dotyczące wyników leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego

Autor, rok	Tytuł	Typ publikacji
Publikacje pełnotekstowe		
Gao, 2023 [8]	*Comparison of the efficacy and safety of third-line treatments for metastatic colorectal cancer: a systematic review and network meta-analysis*	SLR z metaanalizą
Chen, 2021 [9]	*A Comparison of Bevacizumab Plus TAS-102 and TAS-102 Monotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*	SLR z metaanalizą
Yoshino, 2023 [10]	*Trifluridine/tipiracil with or without bevacizumab in metastatic colorectal cancer: results of a systematic review and meta-analysis*	SLR z metaanalizą
Liu, 2021 [11]	*TAS-102 Monotherapy and Combination Therapy with Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer*	SLR z metaanalizą
Ge, 2022 [12]	*The efficacy and safety of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab compared with trifluridine/tipiracil monotherapy for metastatic colorectal cancer: A meta-analysis*	SLR z metaanalizą
Shitara, 2024 [13]	*Effcacy and Safety of Trifuridine/Tipiracil-Containing Combinations in Colorectal Cancer and Other Advanced Solid Tumors: A Systematic Review*	SLR bez metaanalizy
Publikacja w formie doniesienia konferencyjnego		
Yoshino, 2022 [123]	*Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab (FTD/TPI + BEV) and trifluridine/tipiracil (FTD/ TPI) monotherapy in metastatic colorectal cancer (mCRC): Results of a meta-analysis.*	SLR z metaanalizą

FDT – triflurydyna; SLR – przegląd systematyczny (ang. *systematic literature review*); TAS-102 – triflurydyna/typiracyl (nazwa stosowana w badaniach nad lekiem); TPI – typiracyl.

Charakterystykę zidentyfikowanych prac wtórnych przedstawia Tabela 4, natomiast szczegółowa ocena ich jakości znajduje się w Załączniku 12.4.2.

Tabela 4. Podsumowująca charakterystyka badań wtórnych włączonych do analizy [8-12]

Przegląd	Metodyka	Kryteria włączenia/wykluczenia	Ilość badań i pacjentów
Publikacje pełnotekstowe			
Gao, 2023	**Cel:** Analiza wyników otrzymywanych w trzeciej linii leczenia pacjentów z mCRC stosujących różne leki (w tym T/T + BEW oraz T/T) **Metodyka:** Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową **Przedział czasowy:** 01 stycznia 2005 – 20 maja 2023 **Źródła danych:** PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials **Punkty końcowe:** • DCR • mPFS • mOS , • AEs ≥ 3 stopnia **Ocena w skali AMSTAR 2:** jakość krytycznie niska	**Kryteria włączenia:** Populacja: uczestnicy badań klinicznych z potwierdzonym histologicznie mCRC, Typ badania: RCTs drugiej i trzeciej fazy dotyczące leczenia mCRC w trzeciej linii Wyniki: HR i CI podane dla wszystkich wymaganych punktów końcowych **Kryteria wykluczenia:** Nierandomizowane, jednoramienne badania kliniczne, badania dotyczące dawkowania, badania oparte na specyficznych populacjach lub bez opublikowanych wyników	**9** badań, **3 456** pacjentów **Uwagi:** Przegląd dotyczy kilku interwencji: regorafenib w dawce standardowej i powiększonej, frukwintynib, placebo, BSC, T/T oraz T/T + BEW – wyniki tylko tych dwóch ostatnich zostały przedstawione w niniejszej analizie (pochodzą z danych uzyskanych w badaniu SUNLIGHT oraz badaniu duńskim)
Chen, 2021	**Cel:** Analiza wyników leczenia skojarzeniem T/T + BEW w porównaniu do wyników uzyskanych w monoterapii T/T **Metodyka:** Przegląd systematyczny z metaanalizą **Przedział czasowy:** 2014-2018 **Źródła danych:** PubMed, Web of Science I Cochrane **Punkty końcowe:** • DCR • PFS • OS , • AEs **Ocena w skali AMSTAR 2:** jakość krytycznie niska	**Kryteria włączenia:** Populacja: pacjenci z mCRC, którzy przeszli standardowe leczenie bez powodzenia Typ badania: dwuramienne RCTs Wyniki: musi być przynajmniej jeden punkt końcowy dotyczący skuteczności leczenia **Kryteria wykluczenia:** Badania jednoramienne, brak wyników skuteczności, artykuły przeglądowe	**3** badania, **344** pacjentów (obliczenia własne) **Uwagi:** Dane włączone do analizy pochodzą z badań RWD oraz z badania duńskiego
Yoshino, 2023	**Cel:** Analiza wyników leczenia skojarzeniem T/T + BEW w porównaniu do wyników uzyskanych w monoterapii T/T **Metodyka:** Przegląd systematyczny z metaanalizą **Źródła danych:** Medline, Embase, Cochrane Library, zapisy obrad ASCO, ESMO i AACR z trzech ostatnich lat, Clinicaltrials.gov, rejestry UMIN, bibliografie systematycznych przeglądów systematycznych oraz literatura ogólna (ang. *grey literature*) **Punkty końcowe:** • ORR	**Kryteria włączenia:** Populacja: pacjenci z mCRC, którzy przeszli standardowe leczenie bez powodzenia Typ badania: RCTs, badania nierandomizowane, prospektywne badania obserwacyjne Wyniki: musi być przynajmniej jeden punkt końcowy dotyczący skuteczności leczenia	**26** badań, **9 672** pacjentów **Uwagi:** Dane włączone do analizy pochodzą z badań RWD, badań RCT nad monoterapią T/T oraz z badania duńskiego

Przegląd	Metodyka	Kryteria włączenia/wykluczenia	Ilość badań i pacjentów
	• DCR • PFS • OS , • AEs, dyskontynuacje **Ocena w skali AMSTAR 2:** jakość krytycznie niska		
Liu, 2021	**Cel:** Analiza wyników leczenia skojarzeniem T/T + BEW w porównaniu do wyników uzyskanych w monoterapii T/T **Metodyka:** Przegląd systematyczny z metaanalizą **Przedział czasowy:** dane publikowane do końca maja 2021 **Źródła danych:** PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane **Punkty końcowe:** • ORR • DCR • mPFS • mOS , • AEs ≥ 3 stopnia **Ocena w skali AMSTAR 2:** jakość krytycznie niska	**Kryteria włączenia:** Populacja: uczestnicy badań klinicznych z potwierdzonym mCRC, Typ badania: RCTs oraz prospektywne i retrospektywne badania kohortowe **Kryteria wykluczenia:** Pacjenci ze znaczącymi chorobami współtowarzyszącymi, badania bez opublikowanych wyników	**25** badań, z czego **5** dotyczy porównania T/T + BEW i T/T (i tylko te zostaną rozpatrzone w niniejszej analizie) **Uwagi:** W analizie zostaną uwzględnione wyłącznie wyniki metaanalizy dotyczące porównania T/T + BEW i T/T. Wyniki zestawień, w których komparatorem jest placebo lub regorafenib, oraz te, które nie maja komparatora w ogóle – zostaną w tej analizie pominięte
Ge, 2022	**Cel:** Analiza wyników leczenia skojarzeniem T/T + BEW w porównaniu do wyników uzyskanych w monoterapii T/T **Metodyka:** Przegląd systematyczny z metaanalizą **Przedział czasowy:** dane publikowane do końca lutego 2021 **Źródła danych:** PubMed, Web of Science, Cochrane, konferencje onkologiczne **Punkty końcowe:** • DCR • PFS • OS , • AEs **Ocena w skali AMSTAR 2:** jakość krytycznie niska	**Kryteria włączenia:** Populacja: uczestnicy badań klinicznych z potwierdzonym mCRC, Typ badania: badania z ramieniem kontrolnym	**6** badań, **435** pacjentów **Uwagi:** Jedno z badań ujętych w metaanalizie było oparte na wynikach uzyskanych przy innym schemacie dawkowania T/T*, ilość uczestników otrzymujących lek w ten sposób stanowiła jednak tylko 3,2% wszystkich ujętych w metaanalizie pacjentów * T/T był podawany w dniach 1-5 i 15-19 każdego 28-dniowego cyklu
Shitara, 2024	**Cel:** Analiza i podsumowanie wyników leczenia skojarzeniem T/T z innymi lekami przeciwnowotworowymi u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami (w tym przerzutowym CRC) **Metodyka:** Przegląd systematyczny **Przedział czasowy:** dane publikowane do końca maja 2021 **Źródła danych:** Medline, Embase, Cochrane, konferencje onkologiczne,	**Kryteria włączenia:** Populacja: uczestnicy badań klinicznych z nowotworem Typ badania: randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, badania obserwacyjne	**38** badań, z czego **31** dotyczy porównania T/T + BEW i T/T (i tylko te zostaną rozpatrzone w niniejszej analizie) **Uwagi:** W analizie zostaną uwzględnione wyłącznie wyniki dotyczące porównania T/T + BEW w drugiej i dalszych liniach leczenia.

Przegląd	Metodyka	Kryteria włączenia/wykluczenia	Ilość badań i pacjentów
	strony onkologicznych towarzystw naukowych **Punkty końcowe:** • PFS • OS , • AEs **Ocena w skali AMSTAR 2:** jakość niska		Publikacje opisujące wyniki dotyczące wcześniejszych linii leczenia, innego komparatora lub pacjentów z nowotworem innym niż mCRC zostaną w tej analizie pominięte

AACR - American Association for Cancer Research; AEs – działania niepożądane (ang. *adverse events*); AMSTAR - Narzędzie do Oceny Przeglądów Systematycznych (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*); ASCO - *American Society of Clinical Oncology;* BEW – bewacyzumab; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); BSC – najlepsza terapia wspierajaca (ang. *best supportive care*); DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); mCRC – rak jelita grubego z przerzutami (ang. *metastatic colorectal cancer*); ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); RCT – randomizowane badania kliniczne (ang. *randomised controlled trials*); RWD – badania z rzeczywistej praktyki (ang. *real-world data*); T/T – triflurydyna/typiracyl

4.1. Kluczowe wyniki z odnalezionych badań wtórnych

Zidentyfikowane publikacje jednogłośnie wskazują, że kombinacja leków T/T + BEW jest skuteczną metodą leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, dającą lepsze efekty terapeutyczne niż monoterapia T/T. Pacjenci podlegający terapii skojarzonej osiągają dłuższe przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) oraz dłuższy czas bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS). Współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*, DCR) również jest wyższy u pacjentów w leczeniu skojarzonym niż u ich odpowiedników leczonych monoterapią. Profil bezpieczeństwa wnioskowanej terapii był dobry i utrzymywał się na poziomie zbliżonym do tego, jaki charakteryzuje monoterapię. Szczegółowe wyniki każdego z zakwalifikowanych do analizy przeglądów przedstawiają poniższe akapity.

Gao, 2023

Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, opublikowany w 2023 roku przez Gao i wsp. dotyczył wyników otrzymywanych w trzeciej linii leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. *metastatic colon cancer*, mCRC) stosujących różne leki: T/T, T/T + BEW, regorafenib w dawce standardowej i powiększonej, frukwintynib, placebo oraz najlepszą terapię wspierającą (ang. *best supportive care*, BSC). Na użytek niniejszej analizy wykorzystano wyłącznie dane dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa mierzonego liczą występujących zdarzeń niepożądanych między pacjentami leczonymi terapią skojarzoną T/T + BEW a pacjentami leczonymi T/T w monoterapii.

Zamiarem autorów omawianego przeglądu było utworzenie rankingu najbardziej skutecznych i bezpiecznych leków stosowanych w trzeciej linii leczenia pacjentów z mCRC. Wykonano w tym celu metaanalizę sieciową w modelu Bayesa, wykorzystując symulację Monte Carlo. Danymi służącymi do stworzenia modelu były wyniki leczenia pacjentów uzyskane poszczególnymi lekami.

Aby uszeregować rozpatrywane terapie wg ich przydatności klinicznej wykonano konwersję wyników leczenia na numeryczną prezentację za pomocą metody obliczania pól powierzchni pod skumulowanymi krzywymi rankingu (ang. *surface under the cumulative ranking curve*, SUCRA). Pole powierzchni pod każdą krzywą może przyjmować wartości od 0% do 100% a im wyższa wartość SUCRA dla danej metody leczenia, tym większe wartości osiąga dany oceniany parametr [8,14].

Wyniki SUCRA dla terapii T/T oraz T/T + BEW przedstawia Tabela 5[1]. Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki terapii, dzięki której pacjenci odnieśli większe korzyści w danej dziedzinie.

Tabela 5. Wyniki SUCRA oraz miejsca w rankingu uzyskane przez terapie T/T + BEW oraz T/T [8]

Parametr	Populacja	T/T + BEW		T/T	
		SUCRA, %	Miejsce w rankingu	SUCRA, %	Miejsce w rankingu
OS	**Wszyscy pacjenci**	96	**1/6**	44	4/6
PFS		99	**1/6**	34	5/6
DCR		71	**2/5**	33	4/5
AEs ≥ 3 stopnia[a]		44	3/5	31	**4/5**
OS	**Wiek ≥65 lat**	100	**1/5**	73	2/5
	Wiek <65 lat	90	**1/5**	28	4/5
	Mężczyźni	96	**1/5**	43	3/5
	Kobiety	99	**1/5**	52	3/5
	Stan sprawności wg ECOG „0”	88	**1/5**	38	4/5
	Stan sprawności wg ECOG „1”	97	**1/5**	49	4/5
	Czas od pierwszej metastazy do randomizacji <18 miesięcy	98	**1/4**	34	3/4
	Czas od pierwszej metastazy do randomizacji ≥18 miesięcy	99	**1/4**	60	2/4

[a]w przypadku porównywania wartości SUCRA dotyczących AEs, korzystniejsze są sytuacje z niskimi wartościami parametru (im wyższe miejsca w rankingu tym większa liczba zdarzeń niepożądanych wywołanych przez dany rodzaj leczenia).

AEs – działania niepożądane (ang. *adverse events*); BEW – bewacyzumab; DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie

[1] SUCRA oraz miejsca w rankingu dotyczące pozostałych leków przedstawianych w badaniu wtórnym (regorafenib, frukwintynib, a także BSC i placebo) nie zostały przedstawione w tabeli, gdyż nie dotyczą postawionego pytania klinicznego i nie są objęte analizą

wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); SUCRA – pole powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingu (ang. *surface under the cumulative ranking curve*); T/T – triflurydyna/typiracyl

Niezależnie od ocenianego parametru, terapia prowadzona przy udziale T/T + BEW zajmowała wyższe miejsce w rankingu rozpatrywanych leków niż monoterapia T/T. Kluczowe dla oceny powodzenia w leczeniu wskaźniki takie jak OS czy PFS były zdecydowanie najlepsze, jeśli pacjenci byli poddawani terapii T/T skojarzonym z bewacyzumabem (pierwsze miejsca w rankingu dotyczącym populacji całkowitej w obydwu parametrach, w porównaniu z czwartym i piątym miejscem dla OS i PFS u pacjentów poddawanych monoterapii).

Przeżycie całkowite uzyskiwane w poszczególnych populacjach pacjentów biorących udział w badaniach włączonych do przeglądu Gao i wsp. było najdłuższe u pacjentów leczonych kombinacją T/T + BEW, bez względu na wiek, płeć, stan sprawności czy czas, jaki upłynął od zdiagnozowania pierwszej metastazy. Tylko w populacjach pacjentów powyżej 65 r.ż. oraz u tych, którzy doświadczyli przerzutów nowotworu względnie dawno, długość przeżycia po leczeniu monoterapią T/T była na wysokim, drugim miejscu w rankingu (ale i tak niżej, niż leczenie kombinacją T/T + BEW).

W ocenie bezpieczeństwa brano pod uwagę występowanie zdarzeń niepożądanych w stopniu co najmniej trzecim[2]. Terapia kombinowana zajęła w rankingu trzecie a monoterapia czwarte miejsce (na pięć rozpatrywanych terapii, gdzie piąte miejsce zajęło placebo). Oznacza to, że pacjenci stosujący placebo doświadczyli najmniejszej liczby AEs, drugą w kolejności pod względem bezpieczeństwa była monoterapia T/T a trzecia uplasowała się w rankingu terapia skojarzona T/T + BEW. Pacjenci stosujący pozostałe leki (regorafenib i frukwintynib) doznali największej liczby zdarzeń niepożądanych i leki te zajęły ostatnie miejsca w rankingu bezpieczeństwa.

Oprócz liczby AEs ≥ 3 stopnia, twórcy omawianej metaanalizy dokonali szczegółowego porównania zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych, jakie *wystąpiły u pacjentów ze wszystkich włączonych do ich analizy badań. W tym przypadku – podobnie jak w ocenie skuteczności – zestawili wyniki bezpieczeństwa sześciu stosowanych terapii: T/T, T/T + BEW, regorafenib w dawce standardowej i powiększonej, frukwintynib oraz najlepszą terapię wspierającą. Poniższa tabela przedstawia dane dotyczące wyłącznie T/T + BEW oraz T/T. Im wyższe miejsce w rankingu, tym mniejsze obciążenie pacjentów danym skutkiem niepożądanym. Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki świadczące o mniejszym obciążeniu pacjenta danym skutkiem niepożądanym.

[2] Stopień trzeci to poważne, o dużym znaczeniu medycznym, ale nie zagrażające bezpośrednio życiu zdarzenia, wymagające hospitalizacji (lub jej wydłużenia), utrudniające funkcjonowanie pacjenta [**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**]

Tabela 6. Udział poszczególnych zdarzeń niepożądanych wywołanych przez terapię T/T oraz T/T + BEW we wszystkich zdarzeniach niepożądanych stwierdzonych u pacjentów całej metaanalizy [8]

Parametr	Liczba badań (liczba pacjentów)	Udział we wszystkich AEs, %	
		T/T + BEW	T/T
Zmęczenie	9 (3456)	**0,17**	1,33
Biegunka	9 (3456)	**0,17**	0,90
Nadciśnienie	6 (2394)	0,58	**0,17**
Obniżony apetyt / anoreksja	8 (3363)	**0,06**	0,86
Wymioty	7 (2836)	**0,14**	0,78
Anemia	8 (3040)	**0,56**	6,51
Neutropenia	6 (2164)	**6,33**	20,52
Trombocytopenia	9 (3456)	**0,23**	1,24

AEs – działania niepożądane (ang. *adverse events*); BEW – bewacyzumab; T/T – triflurydyna/typiracyl.

Prawie każde z rozpatrywanych zdarzeń niepożądanych rzadziej dotykało pacjentów leczonych terapią skojarzoną T/T + BEW. Jedynie nadciśnienie było w tej grupie notowane częściej, niż wśród pacjentów leczonych monoterapią T/T. Warty uwagi jest wynik neutropenii: w obydwu terapiach zjawisko to pojawiało się często, jednak zastosowanie T/T skojarzonego z bewacyzumabem pozwoliło obniżyć jego częstotliwość ponad trzykrotnie w stosunku do liczby jaką zanotowano w populacji pacjentów stosujących ten lek w monoterapii.

Autorzy publikacji przeprowadzili analizę sieciową, umożliwiającą jednoczesne porównanie wyników leczenia kilkoma różnymi interwencjami w ramach jednego przeglądu badań. Zestawiono w niej różne parametry ważne z punktu widzenia prowadzonego leczenia oraz różne preparaty stosowane w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Wyniki efektywności względnej wyrażonej jako współczynniki ryzyka (ang. *hazard ratio,* HR oraz *risk ratio*, RR) dotyczące porównania terapii T/T + BEW z monoterapią T/T przedstawia Tabela 7.

Tabela 7. Wynik analizy sieciowej porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia za pomocą T/T + BEW oraz monoterapii T/T [8]

Parametr	Populacja	T/T vs T/T + BEW; (95%CI)	*p-value*
Współczynnik ryzyka (HR)			
OS	**Populacja ogólna**	1,65 (1,34; 2,04)	**< 0,05**
	Wiek ≥65 lat	1,71 (1,23; 2,38)	**< 0,05**
	Wiek <65 lat	0,65 (0,48; 0,87)	**< 0,05**
	Mężczyźni	1,66 (1,27; 2,19)	**< 0,05**
	Kobiety	0,58 (0,44; 0,77)	**< 0,05**

Parametr	Populacja	T/T vs T/T + BEW; (95%CI)	*p-value*
	Stan sprawności wg ECOG „0"	1,51 (1,12; 2,05)	**< 0,05**
	Stan sprawności wg ECOG „1"	0,56 (0,31; 1,01)	> 0,05
	Mutant *KRAS*	1,70 (1,34; 2,16)	**< 0,05**
	***KRAS* typ dziki**	0,59 (0,46; 0,75)	**< 0,05**
	Czas od pierwszej metastazy do randomizacji <18 mies.	1,94 (1,39; 2,70)	**< 0,05**
	Czas od pierwszej metastazy do randomizacji ≥18 mies.	0,71 (0,53; 0,94)	**< 0,05**
PFS	**Populacja ogólna**	0,44 (0,37; 0,53)	**< 0,05**
Współczynnik ryzyka (RR)			
DCR	**Populacja ogólna**	0,76 (0,52; 1,07)	> 0,05
AEs ≥3 stopnia	**Populacja ogólna**	1,04 (0,93; 1,17)	> 0,05

AEs – działania niepożądane (ang. *adverse events*); BEW – bewacyzumab; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); KRAS – mutacje prowadzące do zachowania przekazu sygnału mimo blokady receptora przez przeciwciało; mies. – miesiące; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); RR – współczynnik ryzyka (ang. *risk ratio*); T/T – triflurydyna/typiracyl

Pacjenci leczeni T/T+ BEW prezentowali korzystniejsze wartości OS niż pacjenci leczeni monoterapią: istotne statystycznie wydłużenie życia zaobserwowano w większości podgrup (w podziale na wiek, płeć, obecność mutacji i czas od zdiagnozowania metastazy). Różnice w kontroli nad chorobą oraz liczbie zdarzeń niepożądanych nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Chen, 2021

Metaanaliza Chen i wsp. została oparta na danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, u których standardowe leczenie się nie powiodło. Autorzy zestawili ze sobą wyniki leczenia skojarzonego za pomocą T/T + BEW oraz monoterapii T/T. Dane do metaanalizy zaczerpnięto z wieloośrodkowego badania prospektywnego oraz dwóch jednoośrodkowych badań retrospektywnych. Zestawienie uzyskanych wyników HR oraz ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR), uzyskanych metodą regresji Cox, przedstawiają kolejno Tabela 8 oraz Tabela 9.

Tabela 8. Zestawienie wyników HR dotyczących skuteczności leczenia skojarzonego za pomocą T/T + BEW oraz monoterapii T/T [9]

Parametr	Liczba pacjentów, N		HR (95%CI)	*p-value*
	T/T + BEW	T/T		
Skuteczność				

Parametr	Liczba pacjentów, N		HR (95%CI)	*p-value*
	T/T + BEW	T/T		
OS	149	127	1,25 (1,05; 1,49)	**0,01**
PFS	113	106	1,25 (1,01;1,54)	**0,04**

BEW – bewacyzumab; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); N - OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); T/T – triflurydyna/typiracyl

Zarówno OS jak i PFS okazały się korzystniejsze dla pacjenta w przypadku, gdy leczenie oparto na T/T skojarzonym z bewacyzumabem i w obu przypadkach są to różnice statystycznie istotne.

Tabela 9. Zestawienie wyników ilorazu szans dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia po zastosowaniu leczenia skojarzonego za pomocą T/T + BEW oraz monoterapii T/T [9]

Parametr		Liczba pacjentów, N		OR (95%CI)	*p-value*
		T/T + BEW	T/T		
Skuteczność					
DCR		149	127	2,62 (0,98;7,02)	0,05[a]
OS	**6 mies.**	149	127	2,93 (1,72; 5,00)	**<0,0001**
	12 mies.			2,18 (1,24; 3,81)	**0,006**
	18 mies.			3,08 (1,34; 7,12)	**0,008**
PFS	**3 mies.**	113	106	2,49 (0,81;7,65)	0,11
	6 mies.			2,50 (1,18; 5,31)	**0,02**
Bezpieczeństwo					
AEs ≥3 stopnia		511	588	1,01 (0,76; 1,34)	0,93
Neutropenia		149	127	1,88 (0,76; 4,63)	0,17
Anemia		149	127	0,79 (0,44; 1,43)	0,44
Trombocytopenia		149	127	0,25 (1,14; 3,36)	**0,01**
Mdłości		149	127	0,87 (0,43; 1,30)	0,30
Biegunka		149	127	1,13 (0,60; 2,41)	0,71
Wymioty		149	127	1,51 (0,77; 2,97)	0,23
Zmęczenie		149	127	1,33 (0,78; 2,27)	0,29

[a]wynik na granicy istotności statystycznej, przez autorów publikacji zaklasyfikowany jako wartość nieistotna statystycznie

AEs – działania niepożądane (ang. *adverse events*); BEW – bewacyzumab; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); mies. – miesiące; OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); T/T – triflurydyna/typiracyl

Niezależnie od momentu oceny przeżycia całkowitego (6, 12 czy 18 miesięcy), leczenie oparte na T/T + BEW było istotnie korzystniejsze dla pacjentów niż monoterapia T/T. Przeżycie wolne od progresji choroby po trzech miesiącach nie różniło się statystycznie pomiędzy stosowanymi terapiami, ale po sześciu istotnie przemawiało na korzyść skojarzenia z bewacyzumabem.

Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie wybraną terapią jest większy w grupie pacjentów poddawanych leczeniu skojarzonemu a wynik ten jest na granicy istotności statystycznej.

W kwestii bezpieczeństwa nie zanotowano istotnej statystycznie różnicy między liczbą poważnych zdarzeń niepożądanych (w stopniu co najmniej trzecim) pomiędzy pacjentami leczonymi każdą z metod. Nie różniła się także częstość występowania poszczególnych zdarzeń pomiędzy grupami leczonymi, jedynie trombocytopenia istotnie częściej pojawiała się wśród pacjentów poddawanych terapii skojarzonej.

Yoshino, 2023

Przegląd danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii T/T oraz terapii skojarzonej T/T + BEW wykonany przez Yoshino został początkowo opublikowany w formie doniesienia konferencyjnego w 2022 roku a następnie w formie pełnotekstowej rok później. Metaanaliza została oparta na 26 badaniach, z czego pięć było randomizowanych. Oceniano w nich parametry dotyczące przeżycia i kontroli choroby a w kwestii bezpieczeństwa częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Wyniki tej oceny przedstawia Tabela 10.

Tabela 10. Wyniki metaanalizy wyników skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej T/T + BEW oraz monoterapii T/T [10]

Parametr	T/T + BEW		T/T	
	Liczba badań (liczba pacjentów)	Wynik (95%CI)	Liczba badań (liczba pacjentów)	Wynik (95%CI)
Skuteczność				
ORR, %	6 (289)	4	9 (2 784)	2
DCR, %	6 (289)	64	10 (2 809)	43
PFS, mediana (mies.)	5 (244)	4,2	6 (1 781)	2,6
12 mies. PFS, %	5 (244)	9 (6; 14)	6 (1 781)	3 (2; 4)
OS, mediana (mies.)	5 (244)	9,8	6 (1 814)	8,1
12 mies. OS, %	5 (244)	38 (32; 45)	6 (1 781)	32 (30; 34)
Bezpieczeństwo				
Neutropenia (≥3 stopnia), %	6 (294)	43	12 (7 139)	29
Neutropenia z gorączką (≥3 stopnia), %	4 (217)	7	6 (4 963)	3
Osłabienie, %	6 (294)	4	11 (7 094)	4
Biegunka (≥3 stopnia), %	5 (249)	6	12 (7 144)	2
Nudności (≥3 stopnia), %	6 (294)	5	10 (6 608)	1

Parametr	T/T + BEW		T/T	
	Liczba badań (liczba pacjentów)	Wynik (95%CI)	Liczba badań (liczba pacjentów)	Wynik (95%CI)
Wymioty (≥3 stopnia), %	4 (147)	3	10 (6 608)	1
Dyskontynuacje z powodu AEs, %	5 (244)	8	10 (3 724)	7

AEs – działania niepożądane (ang. *adverse events*); BEW – bewacyzumab; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); mies. – miesiące; ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); T/T – triflurydyna/typiracyl

Wyniki tej metaanalizy jednoznacznie wskazują na większą skuteczność leczenia terapią skojarzoną: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji oraz współczynnik kontroli choroby były wyższe u pacjentów stosujących T/T + BEW niż u tych, którzy byli leczeni monoterapią T/T.

Mimo, że u pacjentów leczonych terapią skojarzoną częściej pojawiały się zdarzenia niepożądane (zwłaszcza silna neutropenia) niż u tych, wobec których stosowano monoterapię (43% vs 29%), odsetki rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych były wśród uczestników leczonych preparatami skojarzonymi i u pacjentów podlegających monoterapii zbliżone i wynosiły odpowiednio 8% i 7%.

Skuteczność względną rozpatrywanych terapii przedstawia Tabela 11 oraz Tabela 12.

Tabela 11. Skuteczność względna terapii skojarzonej T/T + BEW oraz monoterapii T/T w zakresie ORR i DCR [10]

Parametr	T/T + BEW vs T/T	RR (95%CI)	RD (95%CI)	*p-value*
	Skuteczność względna			
ORR	Na korzyść terapii skojarzonej	-	0,02 (-0,2; 0,07)	0,35
DCR	Na korzyść terapii skojarzonej	1,32 (0,94; 1,86)	-	0,11
	Bezpieczeństwo względne			
Neutropenia (≥3 stopnia)	Na korzyść monoterapii	-	0,29 (0,10; 0,49)	**0,0033**
Neutropenia z gorączką (≥3 stopnia)	Ryzyko podobne po obu stronach	-	-0,04 (-0,04; 0,13)	0,2961
Osłabienie	Ryzyko podobne po obu stronach	-	-0,04 (-0,15; 0,07)	0,48
Biegunka (≥3 stopnia)	Ryzyko podobne po obu stronach	-	0,09 (0,00; 0,17)	**0,04**
Nudności (≥3 stopnia)	Ryzyko podobne po obu stronach	-	-0,04 (-0,12; 0,04)	0,31
Wymioty (≥3 stopnia)	Ryzyko podobne po obu stronach	-	0,02 (-0,05; 0,09)	0,55

Parametr	T/T + BEW vs T/T	RR (95%CI)	RD (95%CI)	*p-value*
Dyskontynuacje z powodu AEs	Ryzyko podobne po obu stronach	-	-0,02 (-0,09; 0,05)	0,57

AEs – działania niepożądane (ang. *adverse events*); BEW – bewacyzumab; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); RR – współczynnik ryzyka (ang. *risk ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); T/T – triflurydyna/typiracyl

Wskaźniki obiektywnych odpowiedzi na leczenie oraz kontroli choroby wykazały korzyść po stronie terapii skojarzonej, choć wyniki te nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Ryzyko wystąpienia silnej neutropenii jest mniejsze, jeśli pacjenci leczeni są monoterapią T/T i jest to wynik istotny statystycznie. Pozostałe wskaźniki bezpieczeństwa, takie jak ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych wskazują, że niezależnie od wybranej terapii, pacjenci są narażeni na ich wystąpienie w podobnym stopniu – choć tylko w przypadku biegunki wynik ten ma znaczenie statystyczne.

Tabela 12. Skuteczność względna terapii skojarzonej T/T + BEW oraz monoterapii T/T w zakresie redukcji progresji choroby i ryzyka śmierci [10]

Parametr	T/T + BEW vs T/T	HR (95%CI)	*p-value*
Redukcja progresji choroby	55%	0,45 (0,29; 0,72)	**0,0015**
Redukcja ryzyka śmierci	45%	0,55 (0,32; 0,94)	**0,03**

BEW – bewacyzumab; CI - przedział ufności (ang. confidence interval); HR – współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio); T/T – triflurydyna/typiracyl

Zastosowanie T/T + BEW redukuje progresję choroby o 55% i zmniejsza ryzyko śmierci o 45% w porównaniu z wynikami osiąganymi w monoterapii. Obydwa wyniki są istotne statystycznie.

Liu, 2021

Publikacja Liu przedstawia wyniki metaanalizy dotyczącej porównania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia mCRC przy zastosowaniu monoterapii oraz terapii skojarzonej z bewacyzumabem. Autorzy zebrali dostępne wyniki badań na ten temat i rozdzielili je na dwie grupy: wyniki uzyskane w badaniach kontrolowanych (dla T/T + BEW komparatorem była monoterapia T/T, natomiast dla T/T komparatorem było placebo) oraz wyniki badań prowadzonych bez komparatora. Dla każdej z grup przeprowadzono odrębną metaanalizę dla punktów końcowych dotyczących długości przeżycia, kontroli choroby i bezpieczeństwa terapii.

Metaanaliza oparta na wynikach badań prowadzonych bez grup kontrolnych wykazała, że pacjenci leczeni terapią skojarzoną osiągają dłuższe przeżycie całkowite w porównaniu z pacjentami stosującymi monoterapię (mediana OS odpowiednio 10,41 i 6,95 miesiąca).

Dołączenie bewacyzumabu wpływało też na opóźnienie progresji choroby a także podnosiło współczynnik kontroli choroby. Szczegółowe wyniki przedstawia Tabela 13.

Tabela 13. Skuteczność leczenia poszczególnymi terapiami uzyskana w metaanalizie badań bez próby kontrolnej [11]

Publikacja	mOS, mies. (95%CI)		mPFS, mies. (95%CI)		DCR (95%CI)	
	T/T + BEW	T/T	T/T + BEW	T/T	T/T + BEW	T/T
Liu, 2021	10,41 (8,40; 12,89)	6,95 (6,26; 7,72)	4,35 (3,05; 6,20)	2,53 (2,31; 2,78)	0,59 (0,45; 0,74)	0,34 (0,16; 0,53)

BEW – bewacyzumab; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); DCR – współczynnik kontroli choroby; mOS – mediana przeżycia całkowitego; mPFS – mediana przeżycia wolnego od progresji; T/T – triflurydyna/typiracyl.

Najczęściej występującymi poważnymi objawami ubocznymi notowanymi w stopniu co najmniej trzecim w badaniach bez grup kontrolnych była neutropenia – zarówno w badaniach nad leczeniem skojarzonym, jak i nad monoterapią był to wynik istotny statystycznie. Pacjenci leczeni bewacyzumabem istotnie częściej doświadczali też poważnej leukopenii (Tabela 14).

Tabela 14. Bezpieczeństwo leczenia poszczególnymi terapiami uzyskane w metaanalizie badań bez próby kontrolnej

Parametr	T/T + BEW		T/T	
	OR (95%CI)	*p-value*	OR (95%CI)	*p-value*
Bezpieczeństwo				
Leukopenia (≥3 stopnia)	0,47 (0,30; 0,64)	**<0,001**	0,06 (0,03; 0,09)	**<0,001**
Neutropenia (≥3 stopnia)	0,10 (0,01; 0,20)	**0,029**	0,30 (0,26; 0,35)	**<0,001**
Utrata apetytu (≥3 stopnia)	0,06 (-0,02; -0,15)	0,144	0,10 (-0,01; -0,21)	0,068
Gorączka (≥3 stopnia)	0,05 (-0,02; -0,11)	0,148	0,10 (-0,01; -0,21)	0,068

BEW – bewacyzumab; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); DCR – współczynnik kontroli choroby; OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Wyniki zestawienia badań z próbą kontrolną potwierdziły, że ryzyko zgonu wśród pacjentów stosujących terapie skojarzoną jest mniejsze, niż u tych poddawanych monoterapii (Tabela 15).

Tabela 15. Skuteczność leczenia poszczególnymi terapiami uzyskana w metaanalizie badań z próbą kontrolną [11]

Publikacja	mOS, OR (95%CI)		mPFS, OR (95%CI)		DCR, OR (95%CI)	
	T/T + BEW *vs* T/T	T/T *vs* placebo	T/T + BEW *vs* T/T	T/T *vs* placebo	T/T + BEW *vs* T/T	T/T *vs* placebo
Liu, 2021	0,41 (0,18; 0,93)	0,72 (0,63; 0,83)	0,44 (0,29; 0,67)	0,51 (0,42; 0,62)	3,37 (0,50; 22,36)	1,45 (0,76; 2,77)

BEW – bewacyzumab; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); DCR – współczynnik kontroli choroby; mOS – mediana przeżycia całkowitego; mPFS – mediana przeżycia wolnego od progresji; T/T – triflurydyna/typiracyl.

Opierając się na wynikach metaanalizy z badań kontrolowanych można zauważyć, że dodanie bewacyzumabu do terapii T/T podnosi częstotliwość występowania poważnej neutropenii

(Tabela 16), natomiast poziomy innych parametrów dotyczących bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonej pozostają nieistotne statystycznie.

Tabela 16. Bezpieczeństwo leczenia poszczególnymi terapiami uzyskane w metaanalizie badań z próbą kontrolną

Parametr	T/T + BEW vs T/T		T/T vs placebo	
	OR (95%CI)	*p-value*	OR (95%CI)	*p-value*
Wymioty (≥3 stopnia)	Brak danych	-	3,72 (1,21; 11,43)	**0,022**
Neutropenia (≥3 stopnia)	2,37 (1,17; 4,77)	**0,016**	32,40 (12,88; 81,52)	**<0,001**
Neutropenia z gorączką (≥3 stopnia)	2,24 (0,20; 25,37)	0,514	7,71 (2,11; 28,16)	**0,002**
Anemia (≥3 stopnia)	0,61 (0,25; 1,48)	0,272	4,38 (2,78; 6,89)	**<0,001**
Leukopenia (≥3 stopnia)	1,54 (0,73; 3,24)	0,258	24,16 (6,12; 95,34)	**<0,001**

BEW – bewacyzumab; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Ge, 2022

Kolejnym przeglądem dostarczającym wyników, jakie daje leczenie pacjentów przy pomocy T/T w skojarzeniu z BEW lub bez niego, jest metaanaliza Ge i wsp. Wykonano w niej zestawienie danych pochodzących od ponad 400 pacjentów z zaawansowanym CRC, u których leczenie we wcześniejszych liniach nie powiodło się. Otrzymane wyniki potwierdzają, że dodanie bewacyzumabu do terapii opartej na T/T jest korzystne dla pacjentów a profil toksyczności takiej skojarzonej terapii mieści się w akceptowalnych granicach.

Terapia skojarzona przyniosła stosującym ją pacjentom wymierne korzyści w postaci dłuższego przeżycia całkowitego oraz dłuższego czasu do wystąpienia progresji choroby – obydwie te wartości osiągnęły poziom istotności statystycznej (Tabela 17).

Tabela 17. Zestawienie parametrów dotyczących przeżycia [12]

Populacja	T/T + BEW *vs* T/T	
	HR (95%CI)	*p-value*
OS		
Ogólna	0,43 (0,27; 0,67)	**<0,001**
Mężczyźni	0,87 (0,57; 1,33)	0,327
Kobiety	0,46 (0,26; 0,80)	**0,007**
Nowotwór zlokalizowany po prawej stronie jelita	0,67 (0,30; 1,49)	0,327
Nowotwór zlokalizowany po lewej stronie jelita	0,63 (0,43; 0,93)	**0,018**
***RAS* typu dzikiego**	0,80 (0,48; 1,34)	0,391
Mutacja *RAS*	0,59 (0,38; 0,93)	**0,022**

Populacja	T/T + BEW *vs* T/T	
	HR (95%CI)	*p-value*
Pacjenci nie otrzymujący bewacyzumabu we wcześniejszych liniach leczenia	0,52 (0,14; 1,97)	0,337
Pacjenci otrzymujący bewacyzumab we wcześniejszych liniach leczenia	0,66 (0,47; 0,94)	**0,022**
PFS		
Ogólna	0,48 (0,39; 0,59)	**<0,001**

BEW – bewacyzumab; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); RAS – gen kontrolujący proliferację komórek; T/T – triflurydyna/typiracyl.

Odsetek pacjentów, u których terapia pozwoliła na skuteczną kontrolę choroby był również istotnie większy w grupie pacjentów poddawanych terapii skojarzonej (Tabela 18).

Tabela 18. Współczynnik kontroli choroby w populacji ogólnej pacjentów [12]

Populacja	T/T + BEW *vs* T/T	
	OR (95%CI)	*p-value*
DCR		
Ogólna	3,19 (1,56; 6,50)	**0,001**

BEW – bewacyzumab; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); DCR – współczynnik kontroli choroby; OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Liczba zdarzeń niepożądanych była nieco większa w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną, ale wynik ten nie był istotny statystycznie. Istotne różnice pojawiły się między pacjentami z anemią (mniej zdarzeń w grupie leczonej T/T + BEW) oraz neutropenią (tu większą korzyść odnieśli chorzy poddawani monoterapii). Szczegóły przedstawia Tabela 19.

Tabela 19. Zdarzenia niepożądane wśród pacjentów leczonych terapią skojarzoną i monoterapią [12]

Populacja	T/T + BEW *vs* T/T	
	OR (95%CI)	*p-value*
AEs		
Liczba wszystkich AEs	1,08 (0,89; 1,30)	0,458
AEs dotyczące toksyczności hematologicznej	1,31 (0,98; 1,75)	0,065
AEs dotyczące toksyczności niehematologicznej	0,91 (0,70; 1,19)	0,497
Neutropenia (≥3 stopnia)	2,32 (1,53; 3,52)	**<0,001**
Anemia (≥3 stopnia)	0,43 (0,22; 0,83)	**0,013**
Wymioty (≥3 stopnia)	0,23 (0,04; 1,43)	0,115
Biegunka (≥3 stopnia)	0,86 (0,27; 2,76)	0,805
Zmęczenie (≥3 stopnia)	0,49 (0,17; 1,41)	0,189
Neutropenia z gorączką (≥3 stopnia)	0,63 (0,21; 1,87)	0,406
Trombocytopenia (≥3 stopnia)	2,27 (0,63; 8,18)	0,209

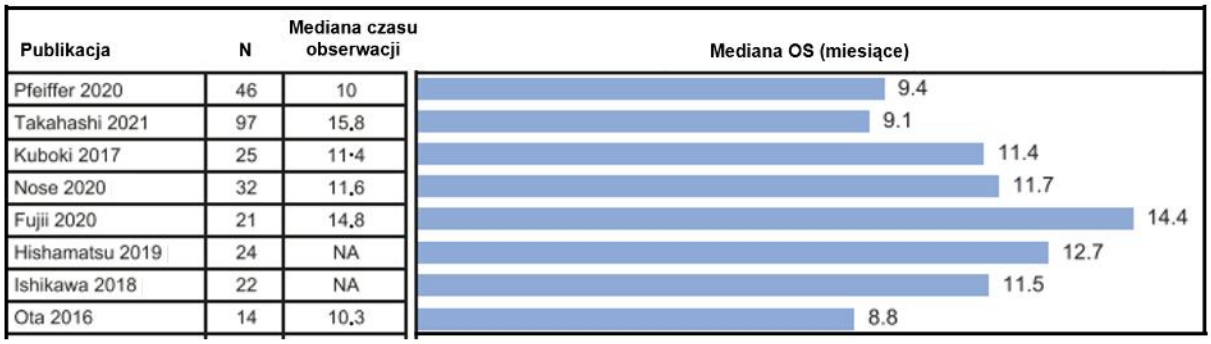
AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); BEW – bewacyzumab; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Shitara, 2024

Publikacja Shitara przedstawia wyniki przeglądu skuteczności leczenia zaawansowanych nowotworów (w tym mCRC) przy zastosowaniu triflurydyny/typiracylu w kombinacji z innymi lekami (w tym bewacyzumabem). Autorzy zebrali dostępne wyniki badań na ten temat i rozdzielili je na grupy w zależności od populacji i interwencji. Wyniki dotyczące długości przeżycia przedstawiono odrębnie dla każdej z grup. W ramach niniejszej analizy zostaną przywołane wyłącznie wyniki dotyczące pacjentów z mCRC leczonych T/T + BEW.

Zestawienie graficzne zebranych wyników pokazuje, że pacjenci leczeni terapią skojarzoną osiągają przeżycie całkowite rzędu 9 do 14 miesięcy (Rysunek 1).

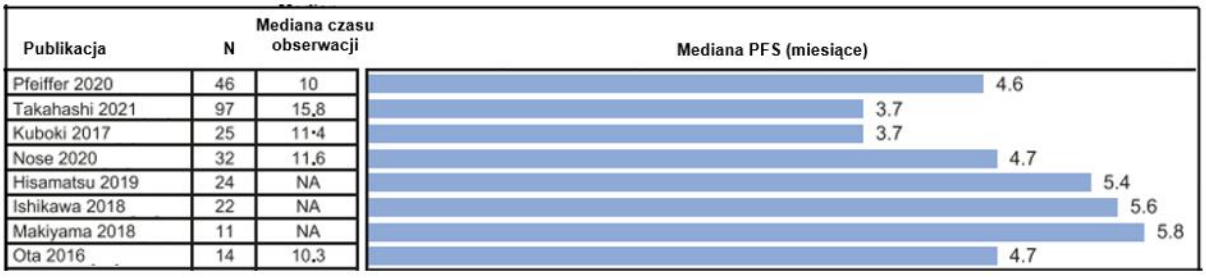
Rysunek 1. Mediany OS osiągane u pacjentów pochodzących z badań zawartych w przeglądzie [13]



N – liczba pacjentów; NA - nie podano (ang. *not available*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

Przeżycie wolne od progresji choroby trwało w przedstawionych badaniach od około 4 do 6 miesięcy (Rysunek 2).

Rysunek 2. Mediany PFS osiągane u pacjentów pochodzących z badań zawartych w przeglądzie [13]



N – liczba pacjentów; NA - nie podano (ang. *not available*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*).

5. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wyszukiwania w bibliograficznych bazach informacji medycznej oraz rejestrach badań klinicznych odnaleziono łącznie 20 rekordów opisujących wyniki badań pierwotnych, które zakwalifikowano jako użyteczne do stworzenia niniejszej analizy (Załącznik 0).

5.1. Analiza główna

Do analizy głównej zakwalifikowano łącznie osiem publikacji (jedna publikacja pełnotekstowa, cztery doniesienia konferencyjne – w tym jedno w formie video i prezentacji slajdów, protokół badania oraz dwa raporty z badań klinicznych), spełniające kryteria postawione w PICOS. Wszystkie te publikacje dotyczą jednego randomizowanego badania klinicznego SUNLIGHT. Badanie to zostało zaprojektowane i przeprowadzone w celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa terapii prowadzonej przy użyciu triflurydyny/typiracylu (T/T) skojarzonej z bewacyzumabem (BEW) [21]. Zestawienie wybranych publikacji przedstawia Tabela 20.

Tabela 20. Zestawienie publikacji włączonych do analizy głównej

Badanie	Referencja	Typ analizy	Typ publikacji
SUNLIGHT	***Prager 2023 [18]***	**Publikacja główna**	Pełnotekstowa
	Prager 2023a [19]	Dane o jakości życia	Doniesienia konferencyjne
	Tabernero 2023a [20]	Dane o pacjentach z mutacją *KRAS*	
	Tabernero 2023b [21]	Prezentacja video z konferencji	
	Taieb, 2024a [22]	Dane z subpopulacji pacjentów młodszych i starszych	
	NCT04737187 [15]	Rekord CT.gov	Raporty z badań
	EudraCT 2020-001976-14 [16]	Rekord EudraCT	
	CL3-95005-007 [17]	Protokół badania klinicznego	Protokół

Badanie SUNLIGHT dostarczyło cennych danych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, u których zawiodły początkowe linie leczenia. Było to randomizowane, aktywnie kontrolowane badanie kliniczne III fazy, prowadzone metodą grup równoległych [17,18]. Jego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej T/T + BEW z monoterapią T/T. Dawkowanie wynosiło w przypadku T/T 35 mg/m^2 doustnie, dwukrotnie w ciągu dnia, w dniach 1-5 i 8-12, natomiast BEW 5 mg/kg dożylnie w dniach 1 i 15. Leczenie odbywało się w 28-dniowych cyklach. Dawkowanie wspomnianych leków było zgodne z zapisami w ChPL [5].

Uczestnikami badania byli dorośli pacjenci z przerzutowym, nieoperacyjnym CRC, leczeni uprzednio co najmniej dwoma schematami chemioterapii, obejmującymi fluoropirymidynę, irynotekan, oksaliplatynę i przeciwciała monoklonalne przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*, anty-VEGF) lub przeciwko receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*, anty-EGFR) u pacjentów z nowotworami typu dzikiego *RAS* [17,18].

Badanie SUNLIGHT było badaniem wiodącym, na podstawie którego Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency,* EMA) i Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) dopuściły stosowanie leku Lonsurf® w skojarzeniu z bewacyzumabem u dorosłych pacjentów leczonych z powodu przerzutowego raka jelita grubego [38,39].

Szczegółowa charakterystyka badania znajduje się w Rozdziale 6.

5.2. Analiza dodatkowa

Systematyczne przeszukanie baz danych medycznych dostarczyło również 12 publikacji, które nie będąc dowodami naukowymi najwyższej klasy nie zostały włączone do analizy głównej; niosą one jednak na tyle istotne dane, że całkowite ich pominięcie dałoby niepełny obraz sytuacji dotyczącej postawionego pytania klinicznego. Jest to pięć publikacji podających wyniki jednego randomizowanego badania klinicznego II fazy (tzw. badanie duńskie) oraz siedem publikacji prezentujących efekty leczenia rozpatrywanymi lekami uzyskane w praktyce klinicznej. Krótka charakterystyka wszystkich tych publikacji wraz z podaniem powodów, dla których nie zostały włączone do analizy głównej znajduje się poniżej.

Szczegółowa charakterystyka oraz wyniki tych publikacji przedstawione zostały w Rozdziale 7.

Badanie Duńskie

Badanie wybrane do analizy dodatkowej to randomizowane, otwarte, aktywnie kontrolowane badanie kliniczne II fazy prowadzone metodą grup równoległych [24].

Celem badania duńskiego było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej T/T + BEW z monoterapią T/T. Dawkowanie wynosiło w przypadku T/T 35 mg/m^2 doustnie, dwa razy dziennie w dniach 1-5 i 8-12, natomiast BEW 5 mg/kg dożylnie w dniach 1 i 15. Obydwa leki stosowano w 28-dniowych cyklach.

Uczestnikami badania byli dorośli pacjenci z przerzutowym CRC, leczeni uprzednio schematami chemioterapii, które obejmowały fluoropirymidynę, irynotekan, oksaliplatynę i przeciwciało monoklonalne anty-VEGF lub anty-EGFR (ten ostatni u pacjentów z nowotworami typu dzikiego *RAS*).

Publikacje dotyczące tego badania, włączone do analizy dodatkowej to: EudraCT 2016-005241-23 [23]; Pfeiffer, 2020 [24]; Pfeiffer, 2020a [25]; Pfeiffer, 2023 [26] oraz Pfeiffer, 2019 [27].

Badanie to nie zostało włączone do analizy głównej, gdyż – jako badanie II fazy – stanowiło wstęp do dalszych badań III fazy. Przeprowadzono je na niewielkiej populacji pacjentów (N=93) w jednym kraju aby potwierdzić skuteczność kombinacji T/T + BEW uzyskaną wstępnie we wcześniejszych badaniach I oraz II fazy. Dzięki potwierdzeniu założenia o korzyściach, jakie daje włączenie bewacyzumabu do leczenia pacjentów z przerzutowym, opornym na leczenie rakiem jelita grubego, badanie duńskie dało podwaliny pod zaprojektowanie dużego, opartego na kilkuset pacjentach pochodzących z różnych krajów/kontynentów badania III fazy. To właśnie badanie III fazy (SUNLIGHT) zostało tym, na którym oparto analizę główną. Wyniki badania duńskiego zostają przedstawione w analizie dodatkowej jako dane wspierające/potwierdzające analizę główną [21].

Badania RWD

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano siedem publikacji RWD, które włączono do analizy dodatkowej. Wszystkie one zawierały wyniki leczenia uzyskiwane w praktyce klinicznej opartej na stosowaniu kombinacji triflurydyna/typiracyl podawanej w skojarzeniu z bewacyzumabem a punktem odniesienia w każdym z nich byli pacjenci leczeni monoterapią T/T.

Badania opierały się na pomiarze odsetka OR i DCR, długości OS i PFS a w kwestii bezpieczeństwa zastosowanej terapii na częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz ich nasilenia. Jedno z badań dodatkowo oceniało związek między występowaniem neutropenii a stopniem skuteczności terapii u pacjentów z mCRC [29], a jedno sprawdzało także ewentualny wpływ stosowania bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia na efektywność terapii w kolejnych liniach [31].

Badania RWD nie są dowodami najwyższej klasy, dlatego zamiast do analizy głównej trafiły jako źródła danych uzupełniających/wspierających do analizy dodatkowej. Tylko jedno z odnalezionych badań raportujących wyniki osiągane w ramach rzeczywistej praktyki

klinicznej jest badaniem prospektywnym, wszystkie pozostałe są badaniami retrospektywnymi, co dodatkowo obniża klasę ich wartości dowodowej.

Szczegółowa charakterystyka oraz wyniki tych publikacji przedstawione zostały w Rozdziale 7.2

5.3. Zakończone badania kliniczne

Zakończone badania kliniczne z dostępnymi wynikami, które odnaleziono w dwóch rejestrach badań klinicznych – *ClinicalTrials.gov* oraz *European Clinical Trials Database* – zostały włączone do analizy wraz z przypisanymi do nich publikacjami (*NCT04737187* do analizy głównej, *EudraCT 2016–005241–23* do analizy dodatkowej). Ich charakterystykę przedstawia Tabela 21.

Tabela 21. Analiza główna – badanie Wyniki wyszukiwania w rejestrze badań klinicznych *ClinicalTrials.gov* i *European Clinical Trials Database*

Identyfikator NCT/ EudraCT	Status	Typ badania	Nazwa	Cel badania	Interwencja/ Komparator	Przypisane publikacje
NCT04737187 [15] ***EudraCT 2020-001976-14 [16]***	Zakończone, dostępne wyniki	Randomizowane, otwarte, aktywnie kontrolowane, dwuramienne badanie kliniczne III fazy, grupy równoległe	SUNLIGHT	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej T/T + BEW z monoterapią T/T	Leczenie skojarzone T/T + BEW vs monoterapia T/T	*Prager, 2023*
EudraCT 2016–005241–23 [23]	Zakończone, dostępne wyniki	Randomizowane, otwarte, aktywnie kontrolowane, dwuramienne badanie kliniczne II fazy, grupy równoległe	Brak (w literaturze funkcjonuje jako tzw. badanie duńskie (*Danish study*)	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej T/T + BEW z monoterapią T/T	Leczenie skojarzone T/T + BEW vs monoterapia T/T	*Pfeiffer, 2020*

6. Analiza główna – badanie SUNLIGHT

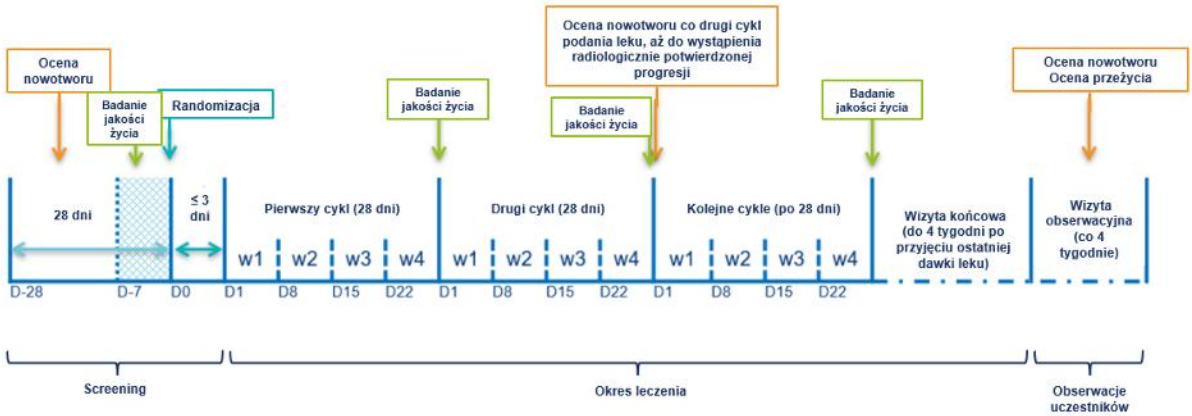
6.1. Charakterystyka badania

6.1.1. Metodyka

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano randomizowane, otwarte, aktywnie kontrolowane, dwuramienne badanie kliniczne III fazy SUNLIGHT (NCT04737187). Prowadzone było w 13 krajach, w około stu lokalizacjach. Aby zminimalizować błąd wynikający z różnorodnej populacji, badacze dokonali stratyfikacji wyników wg rejonu geograficznego: Ameryka Północna *vs* Unia Europejska *vs* pozostałe lokalizacje [17,18].

Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej T/T + BEW z monoterapią T/T. Dawkowanie wynosiło w przypadku T/T 35 mg/m^2 doustnie, dwa razy dziennie w dniach 1-5 i 8-12, natomiast BEW 5 mg/kg dożylnie w dniach 1 i 15. Leczenie przebiegało w 28-dniowych cyklach. W ramach kombinacji triflurydyny z typiracylem podawano preparat Lonsurf®, bewacyzumab stosowano pod postacią leku Avastin®. Pacjenci byli poddawani terapii aż do momentu wystąpienia progresji choroby lub pojawienia się nieakceptowalnej toksyczności leków. Szczegółowy plan badania przestawia Rysunek 3.

Rysunek 3. Plan badania klinicznego SUNLIGTH [17]



D – dzień (ang. *day*); W – tydzień (ang. *week*).

Uczestnikami badania byli dorośli pacjenci z przerzutowym, nieoperacyjnym CRC, leczeni uprzednio co najmniej dwoma schematami chemioterapii, które obejmowały fluoropirymidynę, irynotekan, oksaliplatynę i przeciwciało monoklonalne anty-VEGF lub anty-EGFR (ten ostatni u pacjentów z nowotworami typu dzikiego *RAS*). Pacjenci byli losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej T/T+ BEW lub do grupy otrzymującej T/T w monoterapii.

W badaniu SUNLIGHT porównywano skuteczność stosowania terapii skojarzonej T/T + BEW z monoterapią T/T w zakresie długości przeżycia całkowitego (pierwszorzędowy punkt końcowy). Drugorzędowymi punktami końcowymi były: długość przeżycia bez progresji choroby, współczynnik kontroli choroby, odsetek pacjentów całkowicie lub częściowo odpowiadających na leczenie a także bezpieczeństwo stosowania terapii oraz jej wpływ na jakość życia pacjentów. Szczegółową charakterystykę punktów końcowych przedstawia Załącznik 12.5.

Analiza OS została przeprowadzona przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, w którym uwzględniono trzy czynniki stratyfikacji (region geograficzny, czas metastazy, status *RAS*). Dodatkowe czynniki prognostyczne identyfikowano wśród następujących współzmiennych: stan sprawności wg ECOG, pierwotna lokalizacja choroby, płeć, wiek, liczba wcześniejszych linii leczenia, przebyta resekcja chirurgiczna, liczba przerzutów, liczba neutrofili i limfocytów oraz wcześniejsze stosowanie bewacyzymabu.

Badanie kliniczne SUNLIGHT było zaprojektowane tak, aby można było z 90% pewnością wykryć 30% mniejsze ryzyko zgonu w populacji otrzymującej leczenie skojarzone w porównaniu do ryzyka występującego w populacji poddawanej monoterapii. Dokładną metodykę badania przedstawia Tabela 22.

Tabela 22. Metodyka badania SUNLIGHT [17,18]

Parametr	Charakterystyka
Identyfikator badania, akronim	NCT04737187, SUNLIGHT
Publikacje	Publikacja główna: Prager, 2023 Pozostałe publikacje: Prager, 2023a; Tabernero, 2023a; Tabernero 2023b; Taieb, 2024a; NCT04737187, EudraCT 2020-001976-14, Prager 2023 CL3-95005-007
Cel badania	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania triflurydyny/typiracylu w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu z monoterapią triflurydyną/typiracylem u pacjentów z opornym na leczenie mCRC
Sponsor	Taiho Oncology, Inc.
Data rekrutacji	25.11.2020 – 18.02.2022
Liczba ośrodków, lokalizacja	Około 100 ośrodków badawczych w 13 krajach: Austrii, Belgii, Brazylii, Danii, Francji, Niemczech, Węgrzech, Włoszech, Polsce, Rosji, Hiszpanii, Ukrainie, Stanach Zjednoczonych
Typ badania	RCT, faza 3, dwuramienne w schemacie grup równoległych, kontrolowane przez aktywny komparator, otwarte
Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Randomizacja	Randomizacja 1:1 (interwencja *vs* komparator) stratyfikowana w zależności od regionu geograficznego, czasu jaki upłynął od wykrycia pierwszej metastazy oraz od statusu mutacji *RAS*

Parametr	Charakterystyka
Zaślepienie	Brak
Populacja	Dorośli, u których wystąpiła progresja choroby lub nietolerancja ostatniej linii chemioterapii, którzy otrzymali wcześniej wszystkie obecne standardowe metody leczenia raka jelita grubego z przerzutami; histologicznie potwierdzony nieresekcyjny gruczolakorak okrężnicy lub odbytnicy
Porównanie/ramiona badania	**Interwencja:** T/T (p.o. 35 mg/m^2 dwa razy dziennie, dzień 1-5 i 8-12, co 28 dni) plus bewacyzumab (5 mg/kg i.v. dzień 1 i 15, co 28 dni), N=246 **Komparator:** T/T (p.o. 35mg/m^2 dwa razy dziennie, dzień 1-5 i 8-12, co 28 dni), N=246
Liczba pacjentów poddanych screeningowi	659
Liczba randomizowanych pacjentów	492
Hipoteza badawcza	*Superiority* w punkcie końcowym OS
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe: • Całkowite przeżycie (OS) – czas, jaki upłynął od daty randomizacji do daty śmierci z dowolnej przyczyny Drugorzędowe: • Przeżycie wolne od progresji (PFS) – czas, jaki upłynął pomiędzy randomizacją a datą radiologicznej progresji nowotworu lub śmierci z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej, • Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) – odsetek pacjentów z obiektywnymi dowodami całkowitej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR) • Współczynnik kontroli choroby (DCR) – odsetek pacjentów z obiektywnymi dowodami CR lub PR lub stabilnej choroby (SD) • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) w tym poważne zdarzenia niepożądane (SAE) • Jakość życia
Schemat badania	Screening, randomizacja, podawanie leków, kontrola co 8 tygodni, zakończenie leczenia, okres obserwacji, zakończenie badania
Okres badania/ obserwacji	25 listopada 2020 – 12 września 2023
Utrata pacjentów	W grupie interwencji 214 pacjentów przerwało terapię: 16 – działania niepożądane 145 – progresja potwierdzona radiologicznie 20 – progresja kliniczna 26 – progresja potwierdzona radiologicznie i klinicznie 5 – wycofanie zgody na udział 2 – wycofanie z badania przez lekarza W grupie komparatora 242 pacjentów przerwało terapię: 16 – działania niepożądane 146 – progresja potwierdzona radiologicznie 20 – progresja kliniczna 52 – progresja potwierdzona radiologicznie i klinicznie 8 – wycofanie zgody na udział
Analiza wyników	Analiza skuteczności prowadzona w całej populacji uczestników (ang. *full analysis set*, FAS) w podziale na ramiona badania oraz na podgrupy pacjentów. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jedną lub więcej dawek leku.

Parametr	Charakterystyka
	Zgodnie ze strategią polityki leczenia wykorzystane zostały wszystkie dane zebrane podczas badania, niezależnie od wystąpienia zdarzeń współistniejących.

AOTMiT - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; BEW – bewacyzumab; BID – dwa razy dziennie (łac. *bis in die*); CTCAE – terminologia dotycząca zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*); CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); DCR – współczynnik kontroli choroby; ECOG PS – stan wyników *Eastern Cooperative Oncology Group*; FAS – cała populacja uczestników (ang. *full analysis set*); i.v – dożylnie (*intravenosa*); mCRC – rak jelita grubego z przerzutami; ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji; p.o. – per orem (doustnie); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); QoL- jakość życia; RCT – randomizowane badania kliniczne (ang. *randomised controlled trials*); SAE – poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*); SD – choroba na stabilnym poziomie (ang. *stable disease*); TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse event); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Badanie w ocenie wiarygodności ocenianej za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* RoB 2 wykazało się jakością budzącą pewne zastrzeżenia z powodu braku zaślepienia jego uczestników (Załącznik 12.4.2, Tabela 74).

Kryteria włączenia i wykluczenia

Uczestnikami badania byli dorośli pacjenci z przerzutowym, nieoperacyjnym CRC, leczeni uprzednio co najmniej dwoma schematami chemioterapii, które obejmowały fluoropirymidynę, irynotekan, oksaliplatynę i przeciwciało monoklonalne anty-VEGF lub anty-EGFR (ten ostatni u pacjentów z nowotworami typu dzikiego *RAS*). Czynnikami uniemożliwiającymi włączenie do badania były m. in. zły stan ogólny, przewidywana długość życia poniżej 12 tygodni oraz występowanie dużej toksyczności niehematologicznej w poprzednich rzutach leczenia (Tabela 23).

Tabela 23. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu SUNLIGHT [17,18]

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• Wiek ≥18 lat • Histologicznie potwierdzony nieoperacyjny mCRC • Wcześniejsze leczenie co najmniej dwoma schematami chemioterapii z powodu mCRC po których wystąpiła progresja choroby lub nietolerancja ostatniego schematu[a] (schematy te musiały obejmować fluoropirymidynę, irynotekan, oksaliplatynę i przeciwciało monoklonalne anty-VEGF; i/lub anty-EGFR (to ostatnie u pacjentów z nowotworami typu dzikiego *RAS*) • Znany status mutacji *RAS* • Szacowana długość życia ≥12 tygodni • Stan sprawności ECOG ≤1 • Odpowiednia czynność szpiku kostnego, nerek, wątroby i układu krzepnięcia[b]	• Choroba nowotworowa inna niż mCRC • Wcześniejsze leczenie więcej niż trzema schematami chemioterapii • Występowanie dużej toksyczności niehematologicznej w poprzednich rzutach leczenia (z wyłączeniem łysienia i pigmentacji skóry) • Przerzuty do OUN, które są niestabilne lub wymagają zwiększania dawek steroidów • Choroba żołądka i jelit, która może potencjalnie zakłócać wchłanianie badanego leku • Ciężka, niekontrolowana ostra lub przewlekła infekcja • Zakażenie HIV lub wirusem zapalenia wątroby typu B lub C • Niekontrolowana cukrzyca, nadciśnienie lub zaburzenia rytmu serca • Aktywna (lub występująca w przeszłości) śródmiąższowa choroba płuc lub nadciśnienie płucne • Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją, ciężka lub niestabilna dławica piersiowa lub niewydolność serca

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• U kobiet w wieku rozrodczym oraz mężczyzn mających partnerki w wieku rozrodczym konieczna była zgoda na stosowanie wysoce skutecznej antykoncepcji	• Ogólnoustrojowa terapia immunosupresyjna, z wyjątkiem sterydów podawanych profilaktycznie lub w małych dawkach, • Poważna operacja lub radioterapia (nie licząc paliatywnej) w ciągu 4 tygodni przed randomizacją • Poważna, niegojąca się rana, wrzód lub złamanie kości • Zdarzenie zakrzepowo-zatorowe żył głębokich, koagulopatia, skaza krwotoczna lub krwawienie w ciągu 4 tygodni przed randomizacją

[a]W tym chemioterapia adiuwantowa/neoadjuwantowa, jeśli doszło do nawrotu choroby nowotworowej w trakcie leczenia lub w ciągu 6 miesięcy od jego zakończenia;
[b]Bezwzględna liczba neutrofilów ≥1,5 × 10 9 /l; hemoglobina >9 g/dl; liczba płytek krwi ≥100 × 10 9 /l; klirens kreatyniny ≥50 ml/min; całkowita bilirubina w surowicy <1,5 × GGN; aktywność aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej ≤2,5 × GGN (≤5 × GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby);

ECOG PS – skala funkcjonowania *Eastern Cooperative Oncology Group*; EFGR - receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*); GGN – górna granica normy; HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); mCRC – rak jelita grubego z przerzutami (ang. *metastatic colon cancer*); OUN – ośrodkowy układ nerwowy; RAS – gen kontrolujący proliferację komórek; VEGF - czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*).

6.1.2. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów

Uczestnikami badania byli mieszkańcy Unii Europejskiej (Austrii, Belgii, Danii, Francji, Niemiec, Węgier, Włoch, Polski, Hiszpanii), Ukrainy, Rosji, Stanów Zjednoczonych i Brazylii, rasy białej, posiadający w większości diagnozę raka okrężnicy. Obydwie płcie były reprezentowane równo. Nie stwierdzono istotnych różnic w charakterystyce kliniczno-demograficznej pacjentów pomiędzy badanymi grupami (Tabela 24).

Tabela 24. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów [18]

Charakterystyka		T/T + BEW (N=246)	T/T (N=246)
Wiek	średnia w latach	62	64
	<65 lat, n (%N)	146 (59,3)	129 (52,4)
	≥65, n (%N)	100 (40,7)	117 (47,6)
Płeć męska, %N		122 (49,6)	134 (54,5)
Region geograficzny	Ameryka Płn., n (%N)	8 (3,3)	8 (3,3)
	Unia Europejska, n (%N)	158 (64,2)	157 (63,8)
	Reszta świata, n (%N)	80 (32,5)	81 (32,9)
Rasa biała, n (%N)		215 (87,4)	220 (89,4)
Diagnoza wstępna	Rak okrężnicy, n (%N)	180 (73.2)	181 (73.6)
	Rak odbytnicy, n (%N)	66 (26,8)	65 (26,4)
Pierwotna lokalizacja nowotworu	Prawa strona	62 (25,2)	77 (31,3)
	Lewa strona	184 (74,8)	169 (68,7)
Mediana czasu trwania choroby w latach (zakres)		2,0 (0,3–15,4)	2,1 (0,6–9,1)
Czas od rozpoznania pierwszego przerzutu do randomizacji, n (%N)	<18 miesięcy	104 (42,3)	105 (42,7)
	≥18 miesięcy	142 (57,7)	141 (57,3)
Liczba miejsc przerzutów, n (%N)	1 lub 2	152 (61,8)	141 (57,3)
	≥3	94 (38,2)	105 (42,7)
Status *RAS*, n (%N)	Typ dziki	75 (30,5)	76 (30,9)

Charakterystyka		T/T + BEW (N=246)	T/T (N=246)
	zmutowany	171 (69,5)	170 (69,1)
Status *BRAF*, n (%N)	Typ dziki	159 (64,6)	156 (63,4)
	zmutowany	8 (3,3)	11 (4,5)
	nieznany	79 (32,1)	79 (32,1)
Status MMR i MSI	MMR zbyt niski i MSI wysoki	13 (5,3)	8 (3,3)
	Sprawny MMR, stabilny lub niski MSI	139 (56,5)	145 (58,9)
	Nieznany	94 (38,2)	93 (37,8)

BEW – bewacyzumab; BRAF – mutacja powodująca brak reakcji na mechanizmy blokujące rozwój wadliwej komórki; MMR – system naprawy błędów w kwasach nukleinowych (ang. *mismatch repair*); MSI – niestabilność mikrosatelitarna (ang. *microsatellite instability*); n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba wszystkich pacjentów; RAS – gen kontrolujący proliferację komórek; T/T – triflurydyna/typiracyl.

6.1.3. Charakterystyka interwencji

Badanie włączone do analizy oceniało skuteczność i bezpieczeństwo doustnej triflurydyny i typiracylu stosowanych w połączeniu z bewacyzumabem podawanym dożylnie. Badanie było kontrolowane przez aktywny komparator (T/T bez skojarzenia z lekiem biologicznym). Dawkowanie i sposób podania zawiera Tabela 25.

Tabela 25. Charakterystyka interwencji w badaniu SUNLIGHT [17]

Badanie	Ramię	Podawany lek	Dawkowanie	Postać	Podawanie
SUNLIGHT	**Interwencja**	T/T + BEW	**T/T:** 35 mg/m^2 powierzchni ciała pacjenta	Tabletka	Doustne, dwa razy dziennie w dniach 1-5 i 8-12, w 28-dniowych cyklach
			BEW: 5 mg/kg masy ciała pacjenta	Roztwór do infuzji	Dożylnie w dniu 1 i 15, w 28-dniowych cyklach
	Komparator	T/T	**T/T:** 35 mg/m^2 powierzchni ciała pacjenta	Tabletka	Doustne, dwa razy dziennie w dniach 1-5 i 8-12, w 28-dniowych cyklach

BEW – bewacyzumab; T/T – triflurydyna/typiracyl.

6.2. Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności w badaniu SUNLIGHT przeprowadzono u wszystkich pacjentów, którzy przeszli randomizację, zgodnie z zasadą intencji leczenia. Wszystkie dane przedstawione w poniższych tabelach zostały zaczerpnięte z publikacji źródłowych. Różnice w skuteczności, które osiągnęły poziom istotności statystycznej zaznaczono pogrubioną czcionką. Mediana czasu obserwacji pacjenta z ramienia interwencji i ramienia komparatora wynosiła odpowiednio 14,2 miesięcy (rozstęp ćwiartkowy: 12,6-16,4 miesięcy) i 13,6 miesięcy (rozstęp ćwiartkowy: 12,7-15,9 miesięcy).

6.2.1. Przeżycie całkowite (OS)

Mediana przeżycia całkowitego różniła się pomiędzy ramionami badania (na korzyść interwencji) i była to różnica istotna statystycznie i znacząca klinicznie.

Tabela 26. Wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego – mediana OS [18]

Badanie	Analiza ogólna				Po analizie wrażliwości[a]			Analiza wieloczynnikowa
	T/T + BEW (N=246)	T/T (N=246)	HR (95%CI)	*p-value*	T/T + BEW (N=232)	T/T (N=230)	HR (95%CI)	HR (95%CI)
	Mediana OS, mies. (95%CI)				Mediana OS, mies. (95%CI)			
SUNLIGHT	10,8 (9,4; 11,8)	7,5 (6,3; 8,6)	0,61 (0,49; 0,77)	**< 0,001**	10,8 (9,6; 12,1)	7,2 (6,3; 8,5)	0,59 (0,47; 0,74)	0,63 (0,50; 0,78)

[a]Z każdego ramienia badania wykluczono kilkunastu pacjentów niespełniających medycznych i terapeutycznych kryteriów do oceny

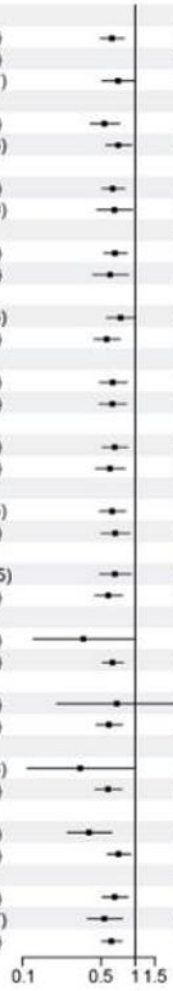
BEW – bewacyzumab; CI – przedział ufności (ang. confidence interval); HR – współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio); N – liczba wszystkich pacjentów; OS – przeżycie całkowite (ang overall survival); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Wyniki OS dla pacjentów uczestniczących w badaniu SUNLIGHT przedstawia Rysunek 4. W całej populacji osób badanych mediana OS wyniosła 10,8 mies. w grupie T/T + BEW *versus* 7,5 mies. w grupie kontrolnej T/T. Redukcja ryzyka zgonu wyniosła 39% przy poziomie istotności P<0,001. Wyraźnie dłuższą medianę OS (15,1 mies.) osiągnęli ci pacjenci, którzy byli bewacyzumab-*naive,* chociaż warto podkreślić, że również ci, którzy już w przeszłości przyjmowali bewacyzumab (a było ich w badaniu SUNLIGHT aż 72%) również odnieśli korzyść: mediana OS w tej grupie to 9,0 mies., przy zachowaniu istotności statystycznej wyniku. Dłuższe przeżycie całkowite (mediana OS 14,2 mies.) obserwowano także wśród pacjentów, który zachowali w trakcie leczenia dobre parametry krwi w zakresie liczby krwinek białych.

Najkrótszym czasem przeżycia w ramieniu pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone charakteryzowali się uczestnicy mający wielokrotne metastazy (mediana OS 8,5 miesiąca) nie poddawani chirurgicznej resekcji zmian nowotworowych oraz mający niekorzystne parametry morfologii krwi (te grupy osiągnęły medianę OS równą 9,0 miesięcy). Należy jednak podkreślić, że nawet te najkrótsze mediany przeżycia były i tak istotnie statystycznie dłuższe, niż ten sam parametr osiągany w grupach, których uczestnicy byli poddawani monoterapii [18].

Rysunek 4. Przeżycie całkowite (OS) w podziale na podgrupy [18]

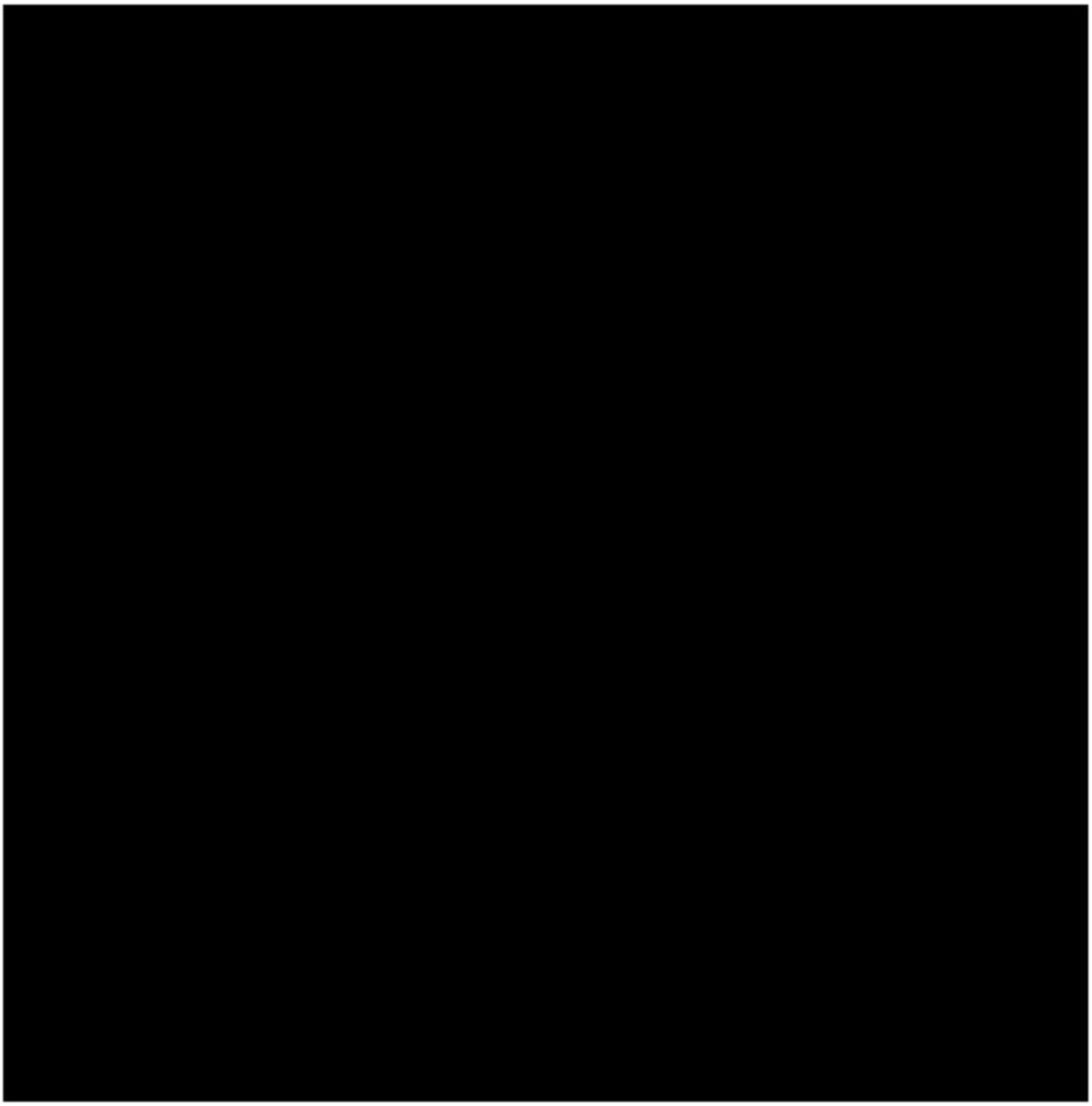
Podgrupa	T/T + BEW n/N	T/T n/N	T/T + BEW Mediana OS (95% CI)	T/T Mediana OS (95% CI)	HR (95% CI)
Region geograficzny					
Unia Europejska	97/158	121/157	10.6 (9.0–11.8)	7.0 (6.0–8.5)	0.61 (0.47–0.80)
Ameryka Północna	0/8	4/8	—	6.0 (4.2–NE)	<0.01 (<0.01–NE)
Pozostałe lokalizacje	51/80	58/81	10.7 (8.5–14.2)	8.5 (6.3–10.7)	0.70 (0.48–1.02)
Czas od pierwszej metastazy					
< 18 mieś	65/104	82/105	10.8 (8.8–12.5)	6.1 (5.1–7.4)	0.52 (0.37–0.72)
≥ 18 mieś	83/142	101/141	10.8 (9.0–12.1)	8.6 (7.2–10.6)	0.70 (0.53–0.94)
Status *RAS*					
Mutant	103/171	128/170	10.6 (9.0–11.3)	7.5 (6.3–8.6)	0.62 (0.48–0.81)
Typ dziki	45/75	55/76	11.9 (9.0–14.9)	7.1 (5.9–10.9)	0.64 (0.43–0.96)
Pierwotna lokalizacja nowotworu					
Strona lewa	108/184	120/169	10.7 (9.3–12.2)	8.2 (6.7–9.3)	0.65 (0.50–0.85)
Strona prawa	40/62	63/77	10.8 (8.5–11.9)	6.2 (5.2–8.0)	0.59 (0.40–0.87)
Status ECOG					
0	70/119	74/106	10.8 (8.8–14.5)	9.3 (7.7–11.6)	0.74 (0.53–1.02)
≥ 1	78/127	109/140	10.8 (9.0–11.9)	6.3 (5.4–7.5)	0.54 (0.41–0.73)
Płeć					
Kobieta	79/124	85/112	10.7 (9.0–11.4)	6.9 (6.0–9.0)	0.62 (0.46–0.85)
Mężczyzna	69/122	98/134	10.8 (9.0–14.6)	7.8 (6.5–9.4)	0.62 (0.45–0.84)
Wiek					
< 65 lat	89/146	94/129	10.7 (8.5–12.1)	7.5 (6.3–9.3)	0.65 (0.48–0.87)
≥ 65 lat	59/100	89/117	11.0 (9.4–12.9)	7.2 (6.0–8.8)	0.69 (0.42–0.81)
Liczba przerzutów					
1 lub 2	83/152	97/141	11.9 (10.7–15.1)	8.8 (7.5–10.5)	0.62 (0.46–0.83)
≥ 3	65/94	86/105	8.5 (6.7–10.6)	6.0 (5.2–7.1)	0.66 (0.47–0.91)
Proporcja neutrofile :limfocyty					
< 3	66/128	75/115	14.2 (10.8–16.4)	11.0 (8.7–12.5)	0.67 (0.48–0.93)
≥ 3	81/117	108/131	9.0 (7.5–10.6)	6.0 (5.1–6.8)	0.58 (0.44–0.78)
Liczba linii leczenia					
1	6/11	11/15	9.9 (8.1–NE)	5.1 (3.9–8.0)	0.35 (0.12–1.0)
≥ 2	142/235	172/1231	10.8 (9.4–11.9)	7.8 (6.5–8.9)	0.64 (0.51–0.80)
Status *BRAF*					
Mutant	4/8	7/11	11.4 (4.7–NE)	5.9 (3.2–NE)	0.69 (0.20–2.41)
Typ dziki	91/159	116/156	10.8 (9.0–12.2)	7.8 (6.3–9.1)	0.59 (0.45–0.78)
Status MMR/MSI					
Wysoki MSI, deficytowy MMR	6/13	7/8	NE (8.6–NE)	5.5 (2.3–13.3)	0.33 (0.11–0.99)
Stabilny lub niski MSI, odpowiedni MMR	85/139	114/145	10.7 (9.0–11.4)	7.0 (6.0–8.2)	0.57 (0.43–0.76)
Wcześniejsze stosowanie bewacyzumabu					
Nie	30/68	48/69	15.1 (12.1–NE)	8.1 (6.3–9.7)	0.40 (0.25–0.63)
Tak	118/178	135/177	9.0 (8.3–10.8)	7.1 (6.0–8.5)	0.72 (0.56–0.92)
Przebyte resekcje chirurgiczne					
Nie	99/153	113/152	9.0 (8.3–10.8)	6.3 (5.6–7.9)	0.67 (0.51–0.87)
Tak	49/93	70/94	11.9 (10.9–16.4)	9.0 (7.2–10.7)	0.54 (0.37–0.78)
Ogólnie	148/246	183/246	10.8 (9.4–11.8)	7.5 (6.3–8.6)	0.62 (0.50–0.77)



CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); ECOG PS – skala funkcjonowania *Eastern Cooperative Oncology Group*; HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); MMR – system naprawy błędów w kwasach nukleinowych (ang. *mismatch repair*); MSI – niestabilność mikrosatelitarna (ang. *microsatellite instability*); n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba wszystkich pacjentów; NE – niemożliwe do obliczenia (ang. *not evaluable*); OS – przeżycie całkowite (ang *overall survival*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

[redacted]

[redacted]



BEW – bewacyzumab; T/T – triflurydyna/typiracyl.

Niezależnie od czasu pomiaru (sześć czy dwanaście miesięcy), odsetki pacjentów, którzy przeżyli w trakcie badania SUNLIGHT były wyższe w grupie pacjentów poddawanych leczeniu z dodatkiem bewacyzumabu (Tabela 27).

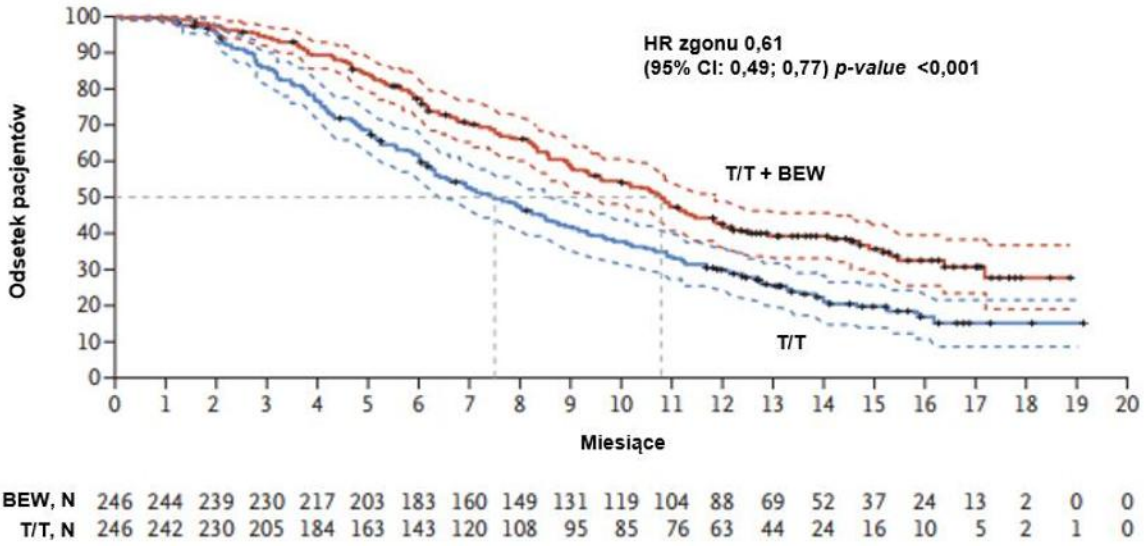
Tabela 27. Sześcio- i dwunastomiesięczny OS osiągnięty przez uczestników badania SUNLIGHT [18]

Badanie	T/T + BEW (N=246)	T/T (N=246)	T/T + BEW (N=246)	T/T (N=246)
	OS 6-mies, %N		OS 12-mies, %N	
SUNLIGHT	77	61	43	30

BEW – bewacyzumab; N – liczba wszystkich pacjentów; OS – przeżycie całkowite (ang *overall survival*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Zapis wyników OS dotyczący pacjentów leczonych w badaniu SUNLIGHT na osi czasu przedstawia Rysunek 6. Widać na nim, że liczba pacjentów włączonych do badania w ramieniu monoterapii zmniejszyła się o połowę już po ok. 7,5 miesiącach, podczas gdy pacjenci z ramienia interwencji żyli wyraźnie dłużej – połowa badanych dożyła prawie 11 miesięcy.

Rysunek 6. Przeżycie pacjentów na osi czasu [18]



BEW – bewacyzumab; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); N – liczba pacjentów; T/T – triflurydyna/typiracyl.

W celu ekstrapolacji danych o przeżyciu pacjentów poza horyzont badania klinicznego SUNLIGHT, w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowania uwzgledniające dożywotni horyzont czasowy. Do krzywych Kaplana-Meiera dopasowano najlepsze krzywe przeżycia i na ich podstawie oszacowano przewidywaną korzyść zdrowotną [36]. O ile zwyczajowo w analizie klinicznej raportuje się dane pochodzące bezpośrednio z badań klinicznych (najczęściej w postaci mediany OS) to na potrzeby zdefiniowanego problemu decyzyjnego w ramach analizy APD zdecydowano się na przedstawienie wyników analizy parametrycznej uwzględniając istotne różnice w profilu pacjentów polskich pod względem wcześniejszej ekspozycji na bewacyzumab w porównaniu do uczestników badania klinicznego SUNLIGHT (35,8% w porównaniu do 72%).

Wyniki modelowania w postaci niezdyskontowanych lat życia, przeliczone także na miesiące życia przedstawiono osobno dla populacji wcześniej leczonej z zastosowanej bewacyzumabu jak i bez wcześniejszego leczenia BEW (Tabela 28). Dla obu populacji wyniki wskazują na

dłuższe przeżycie pacjentów stosujących skojarzenie T/T + BEW (wydłużenie przeżycia o niemal 3 miesiące w populacji wcześniej leczonych z użyciem bewacyzumabu oraz o ponad 10,5 miesiąca przeżycie u pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na BEW). **Wyniki analizy dla populacji łącznej uwzględniającej polskie dane[3] na temat ekspozycji na bewacyzumab przed leczeniem T/T (35,8%) wskazują, że zastosowanie skojarzenia T/T + BEW powoduje wydłużenie przeżycia niemal o 8 miesięcy (wydłużenie o 67%) [36].**

Tabela 28. Przeżycie całkowite (OS) – wyniki analizy ekonomicznej uzyskane w procesie modelowania

Populacja	Interwencja	Przeżycie całkowite (OS), średnia	
		Lata życia (LY)	Miesiące życia
Pacjenci leczeni wcześniej BEW	T/T + BEW	1,16	13,96
	T/T	0,92	11,03
	Różnica	0,24	2,93
	Różnica procentowa	24%	
Pacjenci nie leczeni wcześniej BEW	T/T + BEW	1,92	23,08
	T/T	1,03	12,34
	Różnica	0,90	10,74
	Różnica procentowa	87%	
Łącznie, niezależnie od wcześniejszego stosowania BEW*	**T/T + BEW**	**1,65**	**19,82**
	T/T	**0,99**	**11,87**
	Różnica	**0,66**	**7,95**
	Różnica procentowa	**67%**	

*w oparciu o polskie dane o rozkładzie pacjentów leczonych (35,8%) oraz nie leczonych wcześniej BEW

Analiza post-hoc badania SUNLIGHT, wykonana w celu weryfikacji wpływu mutacji w genie $KRAS^{G12}$ na przeżycie całkowite pacjenta wykazała, że długość przeżycia pacjentów ze zmutowanym genem (ponad 8 mies.) jest zbliżona do długości przeżycia pacjentów bez mutacji (nieco ponad 9 mies.). Na tej podstawie badacze stwierdzili, że obecność rozpatrywanej mutacji nie ma wpływu na długość OS. Szczegóły zawiera Tabela 29.

[3] „Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego" EconMed Europe Sp. z o. o., 2024

Tabela 29. Porównanie długości przeżycia całkowitego w ogólnej populacji uczestników badania SUNLIGHT w zależności od statusu mutacji w genie KRAS^{G12} [20]

Badanie	Pacjenci z mutacją *KRAS* ^{G12}	Pacjenci bez mutacji *KRAS* ^{G12}	Mutacja *vs* brak mutacji
	Mediana OS, mies. (95%CI)		HR (95%CI)
SUNLIGHT	8,34 (7,49; 9,59)	9,17 (8,15; 10,94)	1,09 (0,87; 1,36)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); KRAS – mutacje prowadzące do zachowania przekazu sygnału mimo blokady receptora przez przeciwciało; mies. – miesiące; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

Obecność mutacji w genie KRAS^{G12} nie wykazała też wpływu na zmianę OS leczonych poszczególnymi terapiami pacjentów względem długości przeżycia, jaką osiąga ogólna populacja pacjentów (bez względu na status mutacji) w każdym z ramion badania. Pacjenci poddawani terapii skojarzonej przeżywali dłużej niż ci, u których stosowano monoterapię – bez względu czy mieli zmutowany czy dziki gen KRAS^{G12} (Tabela 30).

Tabela 30. Mediana przeżycia ogólnego uczestników badania SUNLIGHT w zależności od statusu mutacji w genie KRAS^{G12} oraz od rodzaju przydzielonej terapii [20]

Badanie	Pacjenci z mutacją *KRAS* ^{G12}			Pacjenci bez mutacji *KRAS* ^{G12}		
	T/T + BEW	T/T	T/T + BEW *vs* T/T	T/T + BEW	T/T	T/T + BEW *vs* T/T
	Mediana OS, mies. (95%CI)		HR (95%CI)	Mediana OS, mies. (95%CI)		HR (95%CI)
SUNLIGHT	9,36 (8,15; 10,94)	7,23 (6,31; 9,13)	0,67 (0,48; 0,93)	11,27 (9,56; 14,19)	7,13 (5,88; 8,87)	0,59 (0,43; 0,81)

BEW – bewacyzumab; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); KRAS – mutacje prowadzące do zachowania przekazu sygnału mimo blokady receptora przez przeciwciało; mies. – miesiące; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Rozpatrując szczegółowo przeżycie całkowite w podgrupach pacjentów znajdujących się w różnym wieku okazuje się, że współczynnik ryzyka dotyczący OS (ramiona T/T + BEW *vs* T/T) jest najwyższy w grupie osób najmłodszych i stopniowo maleje wraz z wiekiem uczestników (Tabela 31).

Tabela 31. Współczynnik ryzyka dotyczący przeżycia całkowitego w subpopulacjach pacjentów będących w różnym wieku [22]

Populacja	%N	HR (95% CI)
Pacjenci < 65 lat	56%	0,65 (95% CI: 0,48; 0,87)
Pacjenci 65-74 lata	32%	0,64 (95% CI: 0,43; 0,94)
Pacjenci ≥ 74 lata	12%	0, 49 (95% CI: 0,27; 0,90)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); N – liczba wszystkich pacjentów.

6.2.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Pacjenci leczeni T/T + BEW osiągali istotnie dłuższą medianę czasu do progresji choroby niż ci, których poddawano monoterapii bez dodatku bewacyzumabu (Tabela 32).

Tabela 32. Wyniki drugorzędowego punktu końcowego – mediana PFS [18]

Badanie	T/T + BEW (N=246)	T/T (N=246)	HR (95%CI)	*p-value*
	Mediana PFS, mies. (95%CI)			
SUNLIGHT	5,6 (4,5; 5,9)	2,4 (2,1; 3,2)	0,44 (0,36; 0,54)	**< 0,001**

BEW – bewacyzumab; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

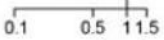
Wyniki PFS dla poszczególnych grup pacjentów uczestniczących w badaniu SUNLIGHT przedstawia Rysunek 7. W całej populacji osób badanych mediana PFS wyniosła 5,6 mies. w grupie T/T + BEW versus 2,4 mies. w grupie kontrolnej T/T. Redukcja ryzyka progresji choroby wyniosła 56% przy poziomie istotności P<0,001.

Wyraźnie dłuższą medianę PFS (7,7 mies.) osiągnęli ci pacjenci, którzy byli bewacyzumab-*naive*, chociaż warto podkreślić, że również ci, którzy już w przeszłości przyjmowali bewacyzumab, również odnieśli korzyść: mediana PFS w tej grupie to 4,5 mies., przy zachowaniu istotności statystycznej wyniku. Zauważalnie dłuższa mediana PFS wystąpiła też wśród pacjentów mających zmutowany gen BRAF (7,8 mies.), choć wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

Najkrótszym czasem przeżycia w ramieniu pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone charakteryzowali się uczestnicy mający wielokrotne metastazy (mediana PFS 4,1 miesiąca) oraz mający niekorzystne parametry morfologii krwi (mediana PFS 4,2 mies.) Należy jednak podkreślić, że nawet te najkrótsze mediany przeżycia wolnego od progresji choroby były i tak istotnie statystycznie dłuższe, niż ten sam parametr osiągany w grupach, których uczestnicy byli poddawani monoterapii [17].

Rysunek 7. Czas bez progresji choroby (PFS) w podziale na podgrupy [18]

Podgrupa	T/T + BEW n/N	T/T n/N	T/T + BEW Mediana PFS (95% CI)	T/T Mediana PFS (95% CI)	HR (95% CI)
Region geograficzny					
Unia Europejska	134/158	153/157	4.8 (4.1–5.8)	2.1 (2.0–2.8)	0.42 (0.33–0.53)
Ameryka Północna	3/8	5/8	NE (2.2–NE)	3.0 (1.5–4.4)	0.36 (0.08–1.51)
Pozostałe lokalizacje	69/80	78/81	5.9 (5.6–7.4)	3.4 (2.1–4.0)	0.50 (0.36–0.70)
Czas od pierwszej metastazy					
< 18 mieś	86/104	100/105	5.6 (4.4–6.0)	2.0 (1.9–2.1)	0.36 (0.26–0.49)
≥ 18 mieś	120/142	136/141	5.5 (4.3–6.2)	3.7 (2.5–3.8)	0.51 (0.39–0.65)
Status *RAS*					
Mutant	147/171	162/170	5.1 (4.2–5.8)	2.5 (2.1–3.6)	0.51 (0.41–0.64)
Typ dziki	59/75	74/76	6.0 (4.8–7.9)	2.3 (2.0–3.1)	0.29 (0.20–0.42)
Pierwotna lokalizacja nowotworu					
Strona lewa	155/184	160/169	5.6 (4.6–6.1)	2.6 (2.1–3.6)	0.44 (0.35–0.56)
Strona prawa	51/62	76/77	5.2 (3.8–6.2)	2.1 (2.0–3.7)	0.44 (0.31–0.64)
Status ECOG					
0	96/119	103/106	5.8 (4.7–7.4)	2.6 (2.1–3.8)	0.37 (0.27–0.49)
≥ 1	110/127	133/140	5.3 (4.1–5.9)	2.1 (2.0–3.1)	0.50 (0.39–0.65)
Płeć					
Kobieta	102/124	108/112	5.6 (4.1–6.2)	2.1 (1.9–3.7)	0.46 (0.35–0.61)
Mężczyzna	104/122	128/134	5.5 (4.4–6.0)	2.6 (2.1–3.6)	0.42 (0.32–0.56)
Wiek					
< 65 lat	124/146	122/129	5.3 (4.2–5.9)	2.1 (1.9–2.7)	0.41 (0.31–0.53)
≥ 65 lat	82/100	114/117	5.8 (4.5–7.5)	3.1 (2.1–3.8)	0.46 (0.34–0.62)
Liczba przerzutów					
1 lub 2	121/152	137/141	5.9 (5.5–7.4)	2.7 (2.1–3.7)	0.39 (0.31–0.51)
≥ 3	85/94	99/105	4.1 (3.5–4.8)	2.1 (1.9–3.2)	0.54 (0.40–0.72)
Proporcja neutrofile :limfocyty					
< 3	101/128	110/115	5.8 (5.3–7.2)	3.7 (2.5–3.9)	0.46 (0.35–0.61)
≥ 3	104/117	126/131	4.2 (3.7–5.8)	2.0 (1.9–2.2)	0.40 (0.30–0.53)
Liczba linii leczenia					
1	8/11	13/15	4.9 (3.6–11.1)	1.9 (1.7–2.1)	0.37 (0.15–0.93)
≥ 2	198/235	223/231	5.6 (4.6–5.9)	2.6 (2.1–3.5)	0.44 (0.36–0.54)
Status *BRAF*					
Mutant	5/8	10/11	7.8 (1.9–NE)	2.8 (1.9–7.3)	0.39 (0.12–1.27)
Typ dziki	134/159	150/156	5.6 (4.3–6.0)	2.3 (2.1–3.3)	0.40 (0.31–0.51)
Status MMR/MSI					
Wysoki MSI, deficytowy MMR	11/13	8/8	7.4 (2.2–10.1)	2.0 (1.1–4.2)	0.20 (0.06–0.62)
Stabilny lub niski MSI, odpowiedni MMR	116/139	142/145	5.3 (4.1–5.8)	2.1 (2.0–2.8)	0.41 (0.32–0.53)
Wcześniejsze stosowanie bewacyzumabu					
Nie	52/68	65/69	7.7 (6.2–9.4)	2.6 (2.0–3.9)	0.29 (0.19–0.43)
Tak	154/178	171/177	4.5 (4.1–5.5)	2.2 (2.1–3.4)	0.51 (0.41–0.63)
Przebyte resekcje chirurgiczne					
Nie	132/153	145/152	4.7 (4.1–5.6)	2.1 (1.9–2.3)	0.43 (0.33–0.55)
Tak	74/93	91/94	7.4 (5.6–8.0)	3.7 (2.6–4.2)	0.43 (0.31–0.59)
Ogólnie	206/246	236/246	5.6 (4.5–5.9)	2.4 (2.1–3.2)	0.44 (0.36–0.53)



CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); ECOG PS – stan wyników *Eastern Cooperative Oncology Group*; HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); MMR – system naprawy błędów w kwasach nukleinowych (ang. *mismatch repair*); MSI – niestabilność mikrosatelitarna (ang. *microsatellite instability*); n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba wszystkich pacjentów; NE – niemożliwe do obliczenia (ang *not evaluable*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival); T/T – triflurydyna/typiracyl.

[redacted]

[redacted]

W przypadku PFS, podobnie jak w OS, odsetki pacjentów, którzy przeżyli były wyższe w grupie pacjentów poddawanych leczeniu z dodatkiem bewacyzumabu, niezależnie od czasu pomiaru (sześć czy dwanaście miesięcy) (Tabela 33).

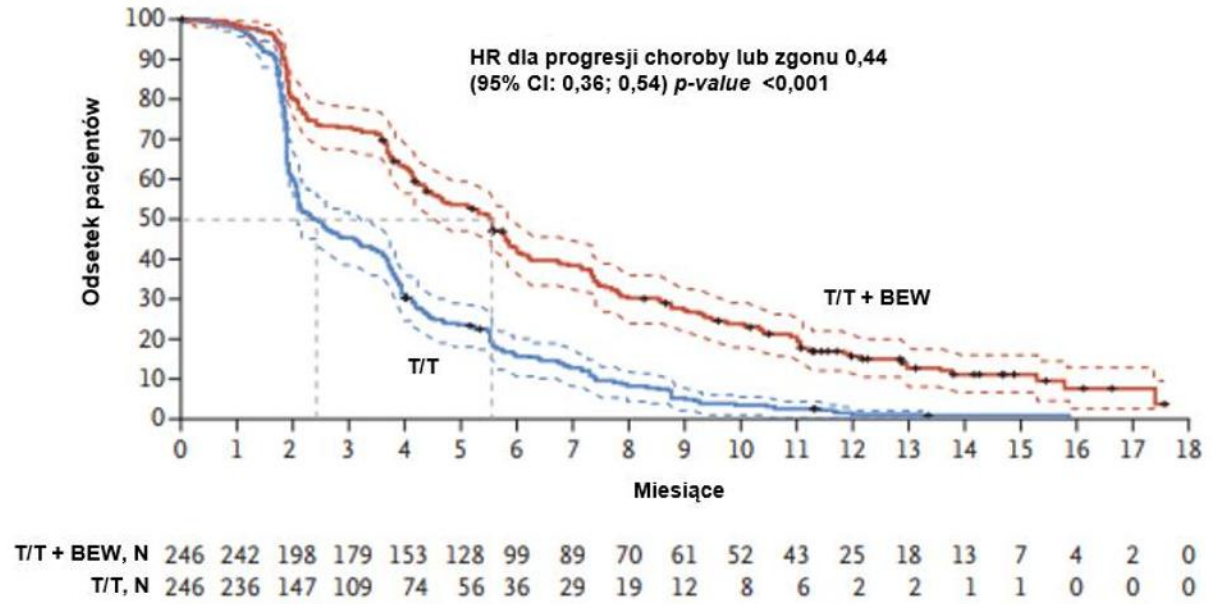
Tabela 33. Sześcio- i dwunastomiesięczny PFS osiągnięty przez uczestników badania SUNLIGHT [18]

Badanie	T/T + BEW (N=246)	T/T (N=246)	T/T + BEW (N=246)	T/T (N=246)
	PFS 6-mies, %N		PFS 12-mies, %N	
SUNLIGHT	43	16	16	1

BEW – bewacyzumab; N – liczba wszystkich pacjentów; PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Wyniki PFS na osi czasu w badaniu SUNLIGHT przedstawia Rysunek 9. Widać na nim, że połowa pacjentów włączonych do badania w ramieniu monoterapii już po ok. 2,5 miesiącach doświadczyła progresji choroby, podczas gdy u pacjentów leczonych terapią skojarzoną progresja następowała później (u połowy z nich choroba zaczęła postępować po 5,5 miesiącach).

Rysunek 9. Przedstawienie PFS na osi czasu [18]



BEW – bewacyzumab; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); N – liczba pacjentów; PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Podobnie jak dla przeżycia całkowitego wyniki w postaci przeżycia wolnego od progresji choroby przedstawiono w oparciu o wyniki modelowania przeprowadzonego w ramach analizy ekonomicznej [36]. Wyniki modelowania w postaci niezdyskontowanych lat życia wolnych od progresji choroby (przeliczone także na miesiące) przedstawiono osobno dla populacji wcześniej leczonej z zastosowanej bewacyzumabu jak i bez wcześniejszej ekspozycji na BEW (Tabela 34). Dla obu populacji wyniki wskazują na osiągniecie dłuższego czasu bez progresji u pacjentów leczonych T/T + BEW (wydłużenie PFS o 3,5 miesiąca w populacji wcześniej leczonych z użyciem bewacyzumabu oraz o niemal 6 miesięcy u pacjentów wcześniej nieleczonych BEW). **Wyniki analizy dla populacji łącznej uwzględniającej polskie dane na temat ekspozycji na bewacyzumab przed leczeniem T/T (35,8%) wskazują, że zastosowanie skojarzenia T/T + BEW powoduje wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby ponad 5 miesięcy, czyli o 133% [36].**

Tabela 34. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) – wyniki analizy ekonomicznej uzyskane w procesie modelowania

Populacja	Interwencja	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	
		Lata życia	Miesiące życia
Pacjenci leczeni wcześniej BEW	T/T + BEW	0,59	7,14
	T/T	0,30	3,65
	Różnica	0,29	3,49
	Różnica procentowa	96%	
Pacjenci nie leczeni wcześniej BEW	T/T + BEW	0,83	9,92
	T/T	0,33	3,94
	Różnica	0,50	5,98
	Różnica procentowa	152%	
Łącznie, niezależnie od wcześniejszego stosowania BEW*	**T/T + BEW**	**0,74**	**8,93**
	T/T	**0,32**	**3,84**
	Różnica	**0,42**	**5,09**
	Różnica procentowa	**133%**	

*w oparciu o polskie dane o rozkładzie pacjentów leczonych (35,8%) oraz nie leczonych wcześniej BEW

Rozpatrując szczegółowo przeżycie wolne od progresji choroby w podgrupach pacjentów znajdujących się w różnym wieku, Taieb i wsp. odkryli, że we wszystkich rozpatrywanych grupach pacjentów ci, którzy byli leczeni T/T + BEW osiągali korzystniejszy PFS od tych, którym aplikowano tylko T/T w monoterapii (Tabela 35).

Tabela 35. Wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacjach pacjentów będących w różnym wieku [22]

Populacja	%N	T/T + BEW (N=246)	T/T (N=246)
Pacjenci < 65 lat	56%	korzystniejszy PFS	mniej korzystny PFS
Pacjenci 65-74 lata	32%	korzystniejszy PFS	mniej korzystny PFS
Pacjenci ≥ 74 lata	12%	korzystniejszy PFS	mniej korzystny PFS

BEW – bewacyzumab; N – liczba wszystkich pacjentów; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

6.2.3. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) i współczynnik kontroli choroby (DCR)

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie był wyższy u pacjentów, którym podawano leczenie skojarzone a różnica między grupami wyniosła prawie 5% (Tabela 36).

Tabela 36. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie otrzymany w poszczególnych grupach pacjentów [18]

Badanie	T/T + BEW (N=246)	T/T (N=246)	Różnica między grupami, %N (95%CI)
	ORR, %N (95%CI)		
SUNLIGHT	6,1 (3,5; 9,9) w tym 15 pacjentów z PR	1,2 (0,3; 3,5) w tym 2 pacjentów z PR i jeden z CR	4,9 (1,6; 8,2)

BEW – bewacyzumab; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); N – liczba pacjentów; ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

6.3. Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych i nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych zbierano regularnie przez cały okres leczenia i przez 30 dni po nim. Wszystkie dane przedstawione w poniższych tabelach zostały zaczerpnięte z publikacji źródłowych.

Bezpieczeństwo oceniano zgodnie z kryteriami CTCAE wersja 5.0 [17, 35]. U 98% uczestników zanotowano wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, w tym u 72,4% pacjentów z grupy interwencji i u 69,5% pacjentów z ramienia komparatora były one poważne (w stopniu co najmniej trzecim wg CTCAE). Tabela 37 przedstawia zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w dowolnym stopniu u co najmniej 10% pacjentów w grupie, która otrzymywała T/T + BEW w okresie leczenia.

Tabela 37. Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w dowolnym stopniu u co najmniej 10% uczestników grupy interwencji z badania SUNLIGHT [18]

Zdarzenie	T/T + BEW, N=246		T/T, N=246	
	Dowolny stopień, n (%N)	3 lub 4 stopień, n (%N)	Dowolny stopień, n (%N)	3 lub 4 stopień, n (%N)
Neutropenia	153 (62,2)	106 (43,1)	126 (51,2)	79 (32,1)
Mdłości	91 (37,0)	4 (1,6)	67 (27,2)	4 (1,6)
Anemia	71 (28,9)	15 (6,1)	78 (31,7)	27 (11,0)
Wyczerpanie	60 (24,4)	10 (4,1)	55 (22,4)	10 (4,1)
Zmęczenie	53 (21,5)	3 (1,2)	40 (16,3)	9 (3,7)
Biegunka	51 (20,7)	2 (0,8)	46 (18,7)	6 (2,4)
Zmniejszony apetyt	50 (20,3)	2 (0,8)	38 (15,4)	3 (1,2)
Wymioty	46 (18,7)	2 (0,8)	36 (14,6)	4 (1,6)
Trombocytopenia	42 (17,1)	7 (2,8)	28 (11,4)	3 (1,2)
Zmniejszona liczba neutrofili	34 (13,8)	22 (8,9)	17 (6,9)	13 (5,3)
Ból brzucha	29 (11,8)	5 (2,0)	27 (11,0)	4 (1,6)
Zaparcia	27 (11,0)	0	28 (11,4)	2 (0,8)

Zdarzenie	T/T + BEW, N=246		T/T, N=246	
	Dowolny stopień, n (%N)	3 lub 4 stopień, n (%N)	Dowolny stopień, n (%N)	3 lub 4 stopień, n (%N)
Zapalenie jamy ustnej	27 (11,0)	1 (0,4)	9 (3,7)	0
Nadciśnienie	25 (10,2)	14 (5,7)	5 (2,0)	3 (1,2)
AEs ogólnie	-	(72,4)	-	(69,5)
AEs będące skutkiem stosowania T/T [a]	(89,8)	-	(81,3)	-
AEs będące skutkiem stosowania BEW [a]	(48,4)	-	NA	-

[a] w opinii badaczy

AE – zdarzenie niepożądane (ang. adverse event); BEW – bewacyzumab; n – liczna pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów; NA - nie dotyczy (ang. *not applicable*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Najczęściej notowanym AE ≥ 3 stopnia, niezależnie od ramiona badania, była neutropenia – doświadczyło jej 43,1% pacjentów z grupy interwencji i 32,1% z grupy komparatora. W następnej kolejności były anemia (powszechniejsza wśród pacjentów leczonych monoterapią – 11,0% vs 6,1%) oraz zmniejszona liczba neutrofili (częściej notowana w grupie chorych poddawanych leczeniu z dodatkiem bewacyzumabu – 8,9% vs 5,3%). W badaniu nie wystąpiły zgony, których przyczyną było leczenie.

Poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, SAEs) zdarzały się w obydwu ramionach badania odpowiednio w 24,8% (interwencja) i 31,3% (komparator)[4].

Tabela 38. Poważne zdarzenia niepożądane zanotowane u uczestników badania SUNLIGHT [18]

Zdarzenie	T/T + BEW, N=246	T/T, N=246
	%N	
SAEs	24,8	31,3

BEW – bewacyzumab; n – liczna pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów; SAE – poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Taki sam odsetek pacjentów z obydwu ramion badania wycofał się z uczestnictwa z powodu nieakceptowalnych dla niego zdarzeń niepożądanych, pojawiających się w trakcie leczenia: 12,6% pacjentów z grupy interwencji i tyle samo z grupy komparatora (Tabela 39).

[4] Autorzy publikacji podają zarówno ilość AEs ≥ 3 stopnia jak i SAEs. Są to dwie różne klasyfikacje, oparte o inne kryteria: AEs ≥ 3 stopnia wg CTCAE maja silny wpływ na funkcjonowanie pacjenta, lecz nie stanowią bezpośredniego zagrożenia życia; SAEs jest zdefiniowane w wytycznych Międzynarodowej Rady Harmonizacji (ICH) jako nieprzewidziane zdarzenie medyczne, które przy dowolnej dawce powoduje śmierć, zagraża życiu lub wymaga hospitalizacji szpitalnej.
AE ≥ 3 stopnia koncentruje się na powadze zdarzenia i jego wpływie na codzienne czynności, podczas gdy SAE definiuje się na podstawie jego istotnego wpływu na zdrowie lub samopoczucie pacjenta, w tym w sytuacjach zagrażających życiu

Tabela 39. Zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa pacjentów w badaniu SUNLIGHT [18]

Zdarzenie	T/T + BEW, N=246	T/T, N=246
	%N	%N
Dyskontynuacja z powodu AEs o dowolnym źródle	12,6	12,6
Dyskontynuacja z powodu AEs będących skutkiem stosowanego leczenia	2,4	2,0
Wystąpienie konieczności redukcji dawki leku	16,3	12,2
Wystąpienie konieczności odsunięcia dawki leku w czasie	69,5	53,3
Zgony będące następstwem leczenia	0	0

AEs – działania niepożądane (ang. *adverse events*); BEW – bewacyzumab; N – liczba pacjentów; T/T – triflurydyna/typiracyl.

Analizując rozkład poważnych zdarzeń niepożądanych w subpopulacjach uczestników podzielonych ze względu na wiek daje się zauważyć, że SAEs o dowolnym źródle oraz poważna neutropenia najczęściej dotykały pacjentów w wieku 65-74 lata. Odsetki osób rezygnujących z udziału w badaniu z powodu trudnych do zaakceptowania skutków ubocznych wywołanych podawanym leczeniem rosły wraz z wiekiem uczestników, były to jednak niewielkie wzrosty (Tabela 40).

Tabela 40. Wyniki dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych w subpopulacjach pacjentów będących w różnym wieku [22]

Populacja	T/T + BEW (N=246)		
	SAEs o dowolnym źródle	Neutropenia w stopniu 3 lub 4	Dyskontynuacja z powodu AEs
Pacjenci < 65 lat	69%	38%	11,6%
Pacjenci 65-74 lata	80%	54%	13,2%
Pacjenci ≥ 74 lata	67%	42%	16,7%

AEs – działania niepożądane (ang. *adverse events*); BEW – bewacyzumab; N – liczba wszystkich pacjentów; SAE – poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Pacjenci będący leczeni monoterapią T/T o trzy miesiące szybciej doświadczali pogorszenia stanu sprawności niż ich odpowiednicy z grupy leczonej dodatkowo bewacyzumabem (Tabela 41).

Tabela 41. Mediana czasu do pogorszenia stanu sprawności pacjenta w badaniu SUNLIGHT [18]

Zdarzenie	T/T + BEW, N=246	T/T, N=246	HR
	mies.	mies.	(95%CI)
Mediana czasu do pogorszenia stopnia stanu sprawności pacjenta wg ECOG [a]	9,3	6,3	0,54 (5,6; 7,2)

[a] z ECOG „0" do „1" lub z „1" do „2"

BEW – bewacyzumab; CI – przedział ufności (ang. *confidence interwal*); ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); N – liczba pacjentów; T/T – triflurydyna/typiracyl.

Rozpatrując szczegółowo tempo pogarszania się sprawności w podgrupach pacjentów znajdujących się w różnym wieku, Taieb i wsp. odkryli, że we wszystkich rozpatrywanych grupach pacjentów ci, którzy byli leczeni T/T + BEW później doznawali pogorszenia stanu sprawności do stopnia ≥ 2 wg skali ECOG od tych, którym aplikowano tylko T/T w monoterapii (Tabela 42).

Tabela 42. Wyniki dotyczące tempa pogarszania się stanu sprawności w subpopulacjach pacjentów będących w różnym wieku [22]

Populacja	%N	T/T + BEW (N=246)	T/T (N=246)
Pacjenci < 65 lat	56%	wolniej doznawali pogorszenia	szybciej doznawali pogorszenia
Pacjenci 65-74 lata	32%	wolniej doznawali pogorszenia	szybciej doznawali pogorszenia
Pacjenci ≥ 74 lata	12%	wolniej doznawali pogorszenia	szybciej doznawali pogorszenia

BEW – bewacyzumab; N – liczba wszystkich pacjentów; T/T – triflurydyna/typiracyl.

6.4. Jakość życia

Jakość życia była oceniana u każdego pacjenta, który zakwalifikował się do udziału w badaniu klinicznym. Oceny były kontynuowane przez cały okres uczestnictwa – po każdym 28-dniowym cyklu leczenia pacjenci wypełniali kwestionariusze, w których subiektywnie oceniali jakość swojego życia powiązaną ze stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HRQoL). Cykliczność ankiet pozwalała wychwycić zmiany w jakości życia i powiązanie ich ze zmianami aktualnego stanu zdrowia chorego. Po zakończeniu badania przeprowadzono dodatkowe analizy *post-hoc*, w celu zbadania i określenia czasu potrzebnego do istotnego pogorszenia się jakości życia związanej ze stanem zdrowia.

W badaniu SUNLIGHT korzystano z dwóch skal oceny jakości życia: EORTC QLQ-C30, służącej do pomiarów jakości życia pacjentów chorych na nowotwory, oraz z EQ-5D-5L – standardowej skali pozwalającej na ocenę spadku jakości życia w czasie.

Pogorszenie globalnego stanu zdrowia następowało szybciej u pacjentów poddawanych monoterapii – już po niespełna 5 miesiącach, podczas gdy pacjenci poddawani terapii skojarzonej żyli bez znacznego pogorszenia ponad 8,5 miesiąca. Ostateczne pogorszenie również następowało szybciej u pacjentów leczonych bez dodatku bewacyzumabu (Tabela 43).

Tabela 43. Jakość życia zależna od stanu zdrowia oceniana wśród uczestników badania SUNLIGHT [19]

Parametr	T/T + BEW, N=239	T/T, N=241	T/T + BEW vs T/T HR (95%CI)
Czas prowadzenia pomiarów[a]	12 cykli	6 cykli	-
Mediana pogorszenia globalnego stanu zdrowia	8,54 miesiąca	4,7 miesiąca	0,50 (0,38; 0,65)
Mediana ostatecznego pogorszenia (progresja choroby i śmierć)	4,5 miesiąca	2,07 miesiąca	0,49 (0,40; 0,60)

[a]późniejsze pomiary były wykonywane już na bardzo małej grupie pacjentów, poniżej 10% wyjściowej liczby uczestników, co utrudniało interpretację

BEW – bewacyzumab; CI – przedział ufności (ang. *confidence interwal*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); N – liczba pacjentów; T/T – triflurydyna/typiracyl.

6.5. Utrata pacjentów z badania

Odsetki pacjentów utraconych w przebiegu badania SUNLIGHT były porównywalne między ramionami terapeutycznymi: 87,0% utraconych pacjentów z ramienia interwencji oraz 98,4% uczestników z ramienia komparatora (Tabela 44).

Tabela 44. Przyczyny i odsetki utraconych pacjentów w badaniu SUNLIGHT [17]

Powód utraty	T/T + BEW (N=246)	T/T (N=246)
	n (%N)	n (%N)
Działania niepożądane	16 (6,5)	16 (6,5)
Progresja potwierdzona radiologicznie	145 (58,9)	146 (59,3)
Progresja kliniczna	20 (8,1)	20 (8,1)
Progresja potwierdzona radiologicznie i klinicznie	26 (10,6)	52 (21,1)
Wycofanie przez pacjenta	5 (2,0)	8 (3,3)
Wycofanie z badania przez lekarza	2 (0,8)	0
Ogółem	214 (87,0)	242 (98,4)

BEW – bewacyzumab; n – liczna pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów; T/T – triflurydyna/typiracyl.

Główną przyczyną utraty była progresja choroby a tylko niewielki odsetek (po 6,5% w każdym z ramion) był wynikiem rezygnacji z powodu działań niepożądanych.

7. Analiza dodatkowa

Do analizy dodatkowej zakwalifikowano publikacje opisujące wyniki uzyskane w badaniu klinicznym drugiej fazy (tzw. badanie duńskie) oraz badania pochodzące z praktyki klinicznej opartej na zastosowaniu terapii skojarzonej T/T + BEW oraz monoterapii T/T.

7.1. Badanie duńskie

7.1.1. Charakterystyka badania

Badanie duńskie to randomizowane, otwarte, aktywnie kontrolowane, dwuramienne badanie kliniczne II fazy [24]. Jego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej T/T + BEW z monoterapią T/T. Dawkowanie wynosiło w przypadku T/T 35 mg/m^2 doustnie dwa razy dziennie w dniach 1-5 i 8-12, natomiast BEW 5 mg/kg dożylnie w dniach 1 i 15. Obydwa leki stosowano w 28-dniowych cyklach.

Uczestnikami badania byli dorośli pacjenci z przerzutowym CRC, leczeni uprzednio schematami chemioterapii, które obejmowały fluoropirymidynę, irynotekan, oksaliplatynę i przeciwciało monoklonalne anty-VEGF lub anty-EGFR (ten ostatni u pacjentów z nowotworami typu dzikiego *RAS*). Pacjenci byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej T/T+ BEW lub do grupy otrzymującej T/T w monoterapii (w stosunku 1:1).

Oceny kliniczne przeprowadzono 4 i 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie co 8 tygodni aż do progresji choroby. Toksyczność oceniano po każdym 28-dniowym cyklu chemioterapii, natomiast parametry hematologiczne mierzono w czternastym dniu każdego cyklu leczenia [24]. Wszyscy pacjenci byli obserwowani pod kątem przeżycia, aż do śmierci lub do chwili zakończenia badania. Szczegółową charakterystykę badania przedstawia Tabela 45.

Tabela 45. Charakterystyka badania EudraCT Number: 2016-005241-23 [23]

Parametr	Charakterystyka
Identyfikator badania	EudraCT Number: 2016-005241-23
Publikacje	Publikacja główna: Pfeiffer, 2020 [24] Pozostałe publikacje: Pfeiffer, 2023 [26]; Pfeiffer, 2020a [25]; Pfeiffer, 2019 [27]; EudraCT 2016-005241-23 [23]
Cel badania	Skuteczność T/T + BEW w porównaniu z monoterapią T/T u pacjentów z opornym na chemioterapię rakiem jelita grubego z przerzutami
Sponsor	Odense Universitetshospital
Data rekrutacji	24.08.2017– 31.10.2018

Parametr	Charakterystyka
Liczba ośrodków, lokalizacja	Cztery ośrodki onkologiczne w Danii
Typ badania	RCT, faza 2, dwuramienne w schemacie grup równoległych, kontrolowane przez aktywny komparator, otwarte
Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Randomizacja	Randomizacja 1:1 (interwencja *vs* komparator), stratyfikacja wg ośrodka badawczego i statusie mutacji *RAS*
Zaślepienie	Brak
Populacja	Do badania kwalifikowali się uczestnicy w wieku 18 lat lub starsi, z potwierdzonym gruczolakorakiem jelita grubego, nieoperacyjnym rakiem jelita grubego z przerzutami, stanem sprawności WHO 0 lub 1 i oczekiwaną długością życia co najmniej 3 miesiące. Musieli wykazywać oporność lub nietolerancję na fluoropirymidyny, irynotekan, oksaliplatynę i cetuksymab lub panitumumab (tylko w przypadku *RAS* typu dzikiego). Wcześniejsze leczenie bewacyzumabem, aflibercептem, ramucyrumabem lub regorafenibem było dozwolone, ale nie obowiązkowe.
Porównanie/ramiona badania	**Interwencja:** T/T + BEW T/T 35 mg/m² p.o. dwa razy dziennie w dniach 1–5 i 8–12, powtarzając co 28 dni; BEW podawany był i.v. w dawce 5 mg/kg w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu. BEW podawano w 30-minutowej infuzji dożylnej przed dawką T/T), N=46 **Komparator:** T/T (w dawce 35 mg/m² doustnie dwa razy dziennie w dniach 1-5 i 8–12, powtarzając co 28 dni), N=47
Hipoteza badawcza	*Superiority* w punkcie końcowym PFS
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe: • Przeżycie wolne od progresji (PFS) Drugorzędowe: • Całkowite przeżycie (OS) • Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) • Ocena toksyczność toksyczności i markerów nowotworowych
Schemat badania	Screening, randomizacja, podawanie leków, kontrola co 8 tygodni, zakończenie leczenia, okres obserwacji, zakończenie badania
Okres badania/ obserwacji	24.08.2017–31.10.2018/ 15.02.2019 (mediana okresu obserwacji wyniosła 10,0 miesięcy, z rozstępem ćwiartkowym 6,8–14,0 miesięcy)
Utrata pacjentów	W grupie interwencji 34 pacjentów przerwało terapię: 32 – progresja choroby 1 – działania niepożądane 2 – wycofanie zgody na udział W grupie komparatora 45 pacjentów przerwało terapię: 42 – progresja choroby 2 – działania niepożądane 1 – wycofanie zgody na udział
Analiza wyników	Do oszacowania krzywych przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego wykorzystano metodę Kaplana-Meiera. Do porównań pomiędzy grupami otrzymującymi T/T w monoterapii i T/T z BEW wykorzystano test log-rank. Współczynniki ryzyka i odpowiadające im 95% przedziały ufności oszacowano za pomocą regresji proporcjonalnego hazardu Coxa. Analizę bezpieczeństwa skupiającą się na toksyczności, czasie trwania leczenia i intensywności dawki przeprowadzono, gdy pierwszych 42 pacjentów ukończyło dwa cykle terapii.

AOTMiT - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; BEW – bewacyzumab; i.v – dożylnie (*intravenosa*); N – liczba pacjentów; ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji; p.o. – per orem (doustnie); QoL- jakość życia; *RAS* – gen kontrolujący proliferację komórek; RCT –

randomizowane badania kliniczne (ang. *randomised controlled trials*); T/T – triflurydyna/typiracyl; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

7.1.2. Wyniki uzyskane w badaniu duńskim

7.1.2.1. Skuteczność

Badanie duńskie potwierdziło wyniki badań klinicznych prowadzonych uprzednio nad zdolnością bewacyzumabu do poprawy OS i PFS u pacjentów chorych na mCRC, zachowując przy tym akceptowalny profil bezpieczeństwa terapii [21]. Szczegółowe wyniki poszczególnych parametrów uzyskane w duńskim badaniu II fazy przedstawiono poniżej.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Pacjenci leczeni T/T + BEW osiągali dłuższą medianę czasu do progresji choroby niż ci, których poddawano monoterapii bez dodatku bewacyzumabu a uzyskany wynik osiągnął poziom istotności statystycznej (Tabela 46).

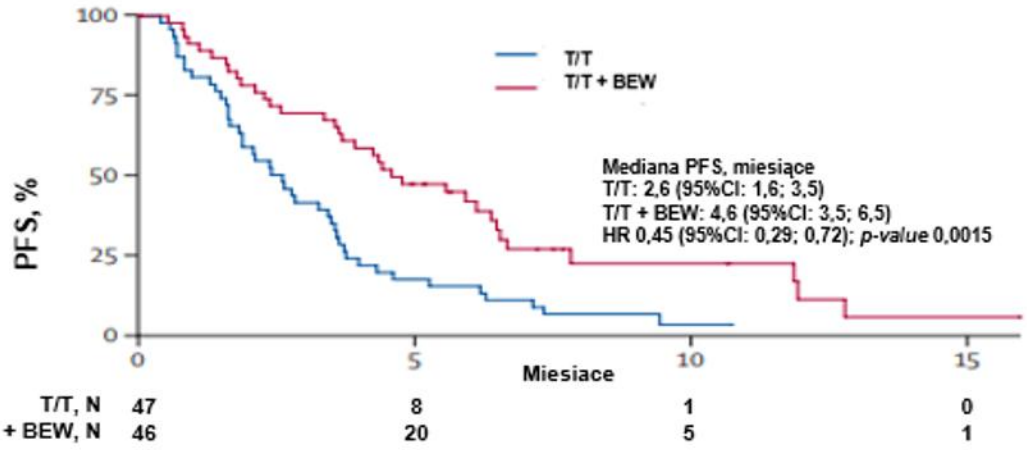
Tabela 46. Wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego – mediana PFS [24,26]

Publikacja	T/T + BEW (N=46)	T/T (N=47)	HR (95%CI)	*p-value*
	Mediana PFS, mies. (95%CI)			
Pfeiffer, 2020	4,6 (3,5; 6,5)	2,6 (1,6; 3,5)	0,45 (0,29; 0,72)	**0,0015**
Pfeiffer, 2023	4,6	2,4	0,52 (0,34; 0,80)	**0,003**

BEW – bewacyzumab; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Graficzne przedstawienie wyników zawiera Rysunek 10. Niezależnie od rozpatrywanego miesiąca terapii, odsetek pacjentów bez progresji choroby był w grupie interwencji wyższy.

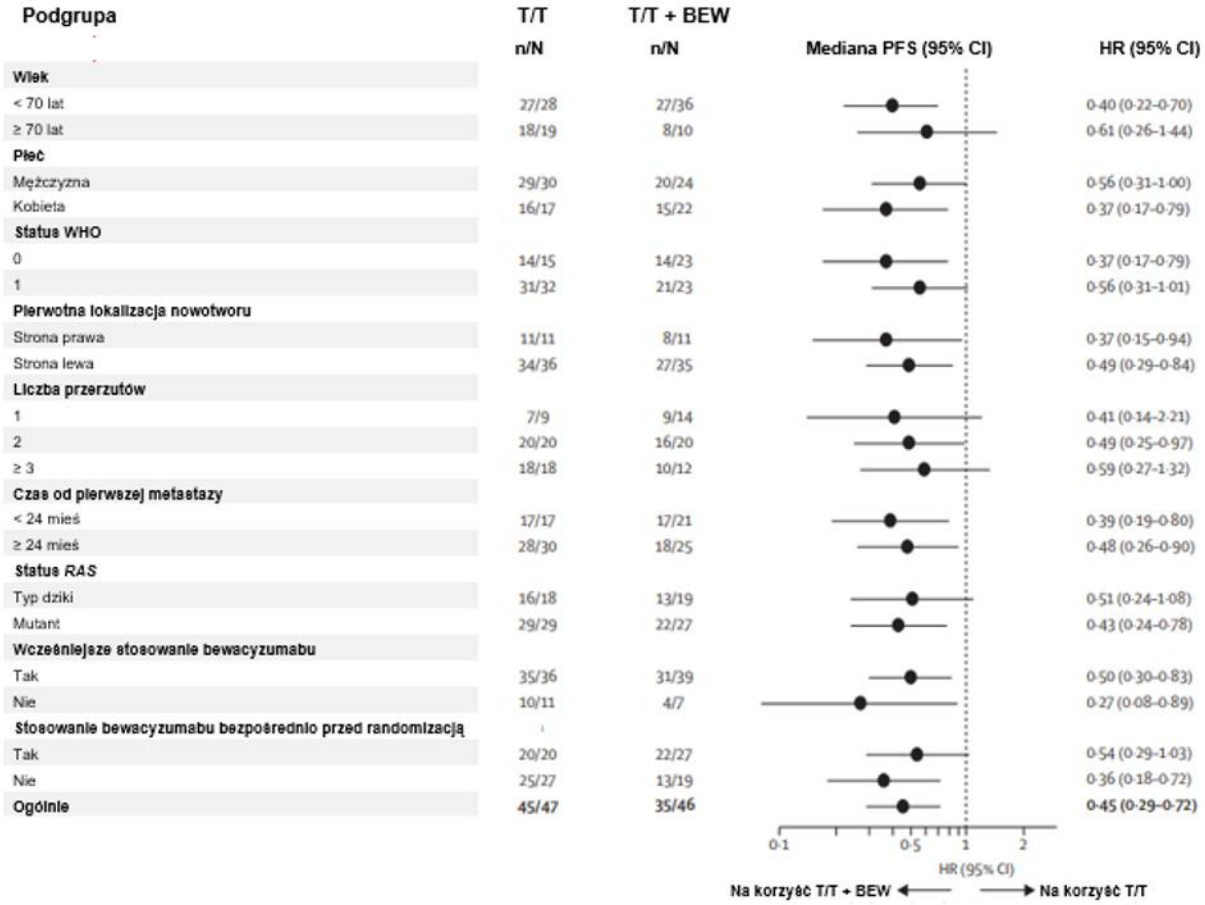
Rysunek 10. Przedstawienie PFS na osi czasu [24]



BEW – bewacyzumab; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Wyniki PFS w podziale na poszczególne grupy pacjentów uczestniczących w badaniu duńskim przedstawia Rysunek 11. Uczestnicy ramienia interwencji osiągali korzystniejsze PFS niż ci, których leczono monoterapią – i to niezależnie od liczby przerzutów, statusu *RAS* czy wcześniejszego stosowania bewacyzumabu.

Rysunek 11. Czas bez progresji choroby (PFS) w podziale na podgrupy [24]



CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba wszystkich pacjentów; PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival); T/T – triflurydyna/typiracyl; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

Przeżycie całkowite (OS)

Pacjenci leczeni T/T + BEW osiągali dłuższe przeżycie całkowite niż ci, których poddawano monoterapii bez dodatku bewacyzumabu i wynik ten był istotny statystycznie (Tabela 47).

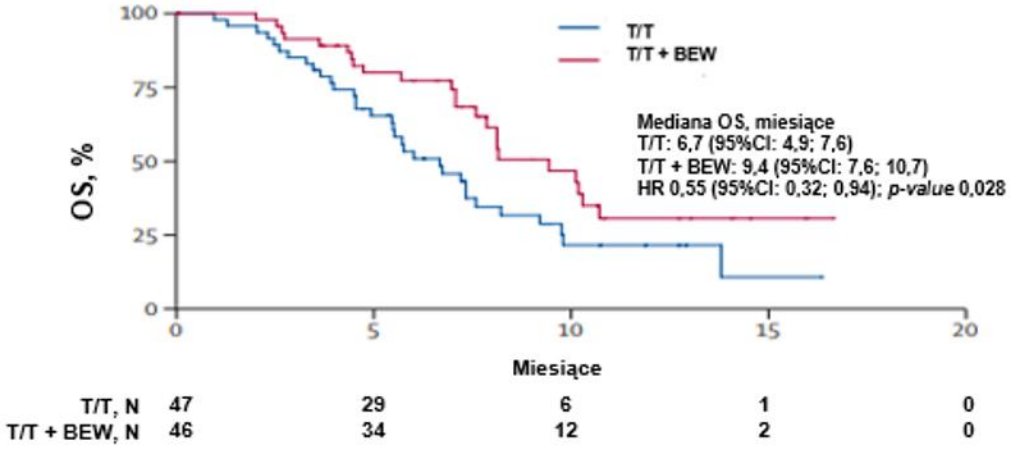
Tabela 47. Wyniki drugorzędowego punktu końcowego – mediana OS [24,26]

Publikacja	T/T + BEW (N=46)	T/T (N=47)	HR (95%CI)	*p-value*
	Mediana OS, mies. (95%CI)			
Pfeiffer, 2020	9,4 (7,6; 10,7)	6,7 (4,9; 7,6)	0,55 (0,32; 0,94)	**0,028**
Pfeiffer, 2023	9,9	6,0	0,54 (0,35; 0,84)	**0,006**

BEW – bewacyzumab; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); T/T – trifluridyna/typiracyl.

W przypadku OS – podobnie jak PFS – odsetki pacjentów żyjących były wyższe w grupie interwencji w każdym miesiącu badania (Rysunek 12). Ryzyko zgonu (HR) wyniosło 0,55 a wynik ten osiągnął poziom istotności statystycznej.

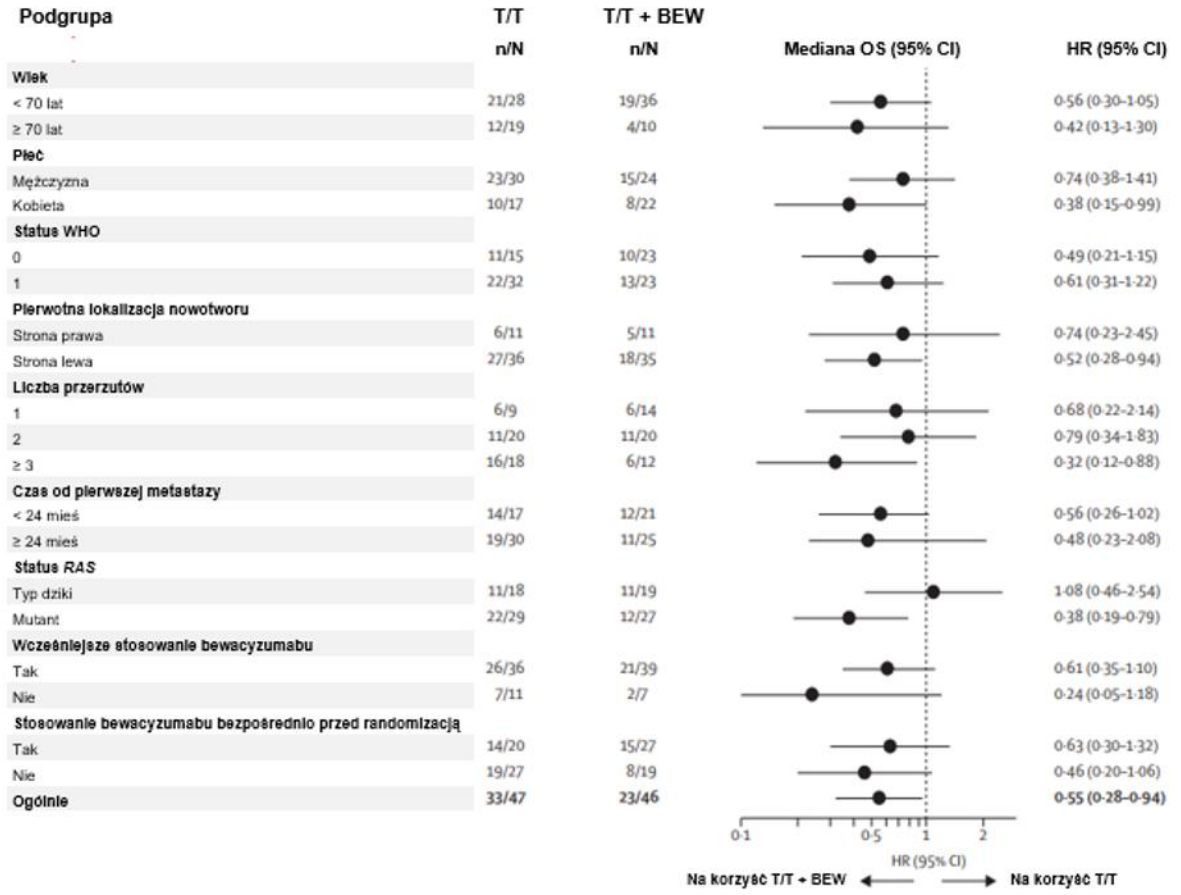
Rysunek 12. Przedstawienie OS na osi czasu [24]



BEW – bewacyzumab; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); T/T – trifluridyna/typiracyl.

Uczestnicy ramienia interwencji, niezależnie od podgrupy, przeżywali dłużej niż ich odpowiednicy z ramienia komparatora. Jedynie pacjenci nie mający mutacji w genie *RAS* mieli nieco większe ryzyko zgonu (HR 1,08), jeśli byli leczeni terapią skojarzoną, jednak jest to wynik nieistotny statystycznie (Rysunek 13).

Rysunek 13. Przeżycie całkowite (OS) w podziale na podgrupy [24]



CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba wszystkich pacjentów; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); T/T – triflurydyna/typiracyl; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

Publikacja prezentująca wyniki końcowe analizy badania duńskiego podaje, że wśród pacjentów z ramienia interwencji u których w trakcie początkowych cykli chemioterapii wykształciła się neutropenia wykazywali ostatecznie znacząco dłuższe przeżycie całkowite niż ci, u których nie doszło do rozwoju neutropenii (Tabela 48).

Tabela 48. Przeżycie całkowite wśród pacjentów z ramienia interwencji w zależności od rozwoju neutropenii

Publikacja	T/T + BEW	
	pacjenci z neutropenią (n=37)	pacjenci bez neutropenii (n=9)
	Mediana OS, mies.	
Pfeiffer, 2023	10,3	4,7

BEW – bewacyzumab; n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Podobnie wśród pacjentów z ramienia komparatora – brak neutropenii indukowanej chemioterapią powodował krótsze przeżycie całkowite, nawet od tych pacjentów, których stan somatyczny wymagał odkładania dawek leku w czasie o co najmniej 5 dni (Tabela 49).

Tabela 49. Przeżycie całkowite wśród pacjentów z ramienia komparatora w zależności od wybranych czynników dodatkowych

Publikacja	T/T	
	pacjenci wymagający odsunięcia dawki w czasie (n=33)	pacjenci bez neutropenii (n=13)
	Mediana OS, mies.	
Pfeiffer, 2023	11,4	6,7

n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

7.1.2.2. Bezpieczeństwo

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym dotykającym uczestników badania duńskiego w stopniu co najmniej trzecim była neutropenia: wystąpiła ona u prawie 40% uczestników leczonych monoterapią i u 67% pacjentów podlegających terapii skojarzonej (Tabela 50).

Tabela 50. Zdarzenia niepożądane zaobserwowane u uczestników badania duńskiego [24]

Zdarzenie	T/T + BEW, N=46		T/T, N=47	
	1 lub 2 stopień, n (%N)	3 lub 4 stopień, n (%N)	1 lub 2 stopień, n (%N)	3 lub 4 stopień, n (%N)
Neutropenia	8 (17)	31 (67)	13 (28)	18 (38)
Anemia	29 (63)	2 (4)	26 (55)	8 (17)
Trombocytopenia	17 (37)	1 (2)	8 (17)	0
Mdłości	26 (57)	1 (2)	30 (64)	3 (6)
Biegunka	13 (28)	3 (7)	15 (32)	0
Wymioty	14 (30)	2 (4)	12 (26)	1 (2)
Zmęczenie	36 (78)	3 (7)	35 (74)	5 (11)
Neutropenia z gorączką	-	2 (4)	-	1 (2)

BEW – bewacyzumab; n – liczna pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów; T/T – triflurydyna/typiracyl.

Poważne zdarzenia niepożądane zdarzały się w obydwu ramionach badania porównywalnie u nieco ponad 40% uczestników (Tabela 52).

Tabela 51. Poważne zdarzenia niepożądane zanotowane u uczestników badania duńskiego [24]

Zdarzenie	T/T + BEW, N=46	T/T, N=47
	%N	
SAEs	41	45

BEW – bewacyzumab; n – liczna pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba pacjentów; SAE – poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Dyskontynuacje terapii

Uczestnicy omawianego badania podlegali terapii przez około 5 miesięcy, jeśli byli przydzieleni do grupy interwencji i około 2,5 miesiąca, jeśli trafili do grupy leczonej komparatorem. Głównym powodem dyskontynuacji była progresja choroby (Tabela 52).

Tabela 52. Długość terapii i powody dyskontynuacji wśród uczestników badania duńskiego [24]

Parametr		T/T + BEW (N=46)	T/T (N=47)
Mediana długości terapii, mies. (IQR)		4,9 (3,7; 6,8)	2,4 (1,3; 3,4)
Powody dyskontynuacji leczenia, n (%N)	**Progresja choroby**	32 (70)	42 (89)
	Toksyczność terapii	1 (2)	2 (4)
	Życzenie pacjenta	2 (4)	1 (2)
Zgony będące następstwem leczenia		0	0

BEW – bewacyzumab; IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); n – liczba pacjentów ze zdarzeniem; N – liczba wszystkich pacjentów; T/T – triflurydyna/typiracyl.

7.2. Dowody z praktyki klinicznej

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 7 publikacji RWD spełniających kryteria włączenia do analizy. Wszystkie one podawały wyniki uzyskiwane w praktyce klinicznej opartej na stosowaniu kombinacji triflurydyna/typiracyl podawanej w skojarzeniu z bewacyzumabem.

Wartość odnalezionych badań RWD jest duża, gdyż wnoszą one cenne dowody na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania takiej terapii skojarzonej u pacjentów chorych na przerzutową postać raka jelita grubego uzyskane w warunkach leczenia poza ściśle nadzorowanym badaniem klinicznym.

7.2.1. Charakterystyka włączonych badań

Sześć ze zidentyfikowanych publikacji opisuje wyniki leczenia uzyskane na populacji chorych z Japonii [28-33], jedno podaje wyniki z Chin [34]. Każde z badań dotyczy porównania leczenia skojarzonego T/T + BEW z monoterapią T/T. Niektóre z publikacji podają dodatkowo skuteczność leczenia regorafenibem, jednak dzięki osobnemu raportowaniu wyników można było oddzielić je od interesujących nas danych dotyczących T/T i BEW.

Badania opierały się na pomiarze odsetka OR i DCR, długości OS i PFS a w kwestii bezpieczeństwa zastosowanej terapii na występowaniu zdarzeń niepożądanych oraz ich stopnia.

Jedno z badań dotyczyło dodatkowo oceny związku między występowaniem neutropenii a stopniem skuteczności terapii u pacjentów z mCRC [29], a jedno badało także ewentualny wpływ stosowania bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia na efektywność terapii w kolejnych liniach [31].

Charakterystykę badań RWD włączonych do dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa T/T + BEW wraz z wynikami przedstawia Tabela 53.

Tabela 53. Charakterystyka badań dostarczających danych RWD z praktyki klinicznej opartej na T/T + BEW

Kagawa, 2023 *[28]*
METODYKA
Typ badania: Retrospektywne, obserwacyjne, na podstawie wyników z medycznej bazy danych **Kraj:** Japonia **Cel:** Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia T/T+BEW w porównaniu z monoterapią T/T i REG w praktyce klinicznej u pacjentów z opornym na leczenie mCRC **Punkty końcowe:** OS, TTD, AEs, zgony **Pacjenci:** ≥20 lat; z rozpoznaniem mCRC (wg ICD-10: C18, C19, C20); populacja obejmowała 2 369 osób w grupie T/T plus BEW i 9 318 osób w grupie kontrolnej; populacja dopasowania wyniku skłonności (ang. *propensity score matching*, PSM) po 1 787 pacjentów w każdym z ramion **Schemat badania:** T/T + BEW jako interwencja, T/T monoterapia albo regorafenib jako komparator **Czas obserwacji:** mediana obserwacji: pacjenci grupy interwencji 11,9 mies. (od 0,0 do 62,3 mies.), pacjenci z grupy komparatora 12,8 mies. (od 0,0 do 82,2 mies.). Populacja PSM: pacjenci grupy interwencji 11,8 mies. (od 0,0 do 62,3 mies.), pacjenci z grupy komparatora 12,0 mies. (od 0,0 do 69,2 mies.).
WYNIKI
Skuteczność w populacji PSM: • mediana OS: T/T + BEW 17,0 mies.; T/T 11,6 mies.; HR 0,70; *p-value* < **0,001** • mediana TTD: T/T + BEW 3,3 mies. (IQR 1,6 do 6,9 mies.); T/T 1,8 mies. (IQR 0,7 do 3,6 mies.); *p-value* < **0,001** Bezpieczeństwo: • zgony w grupie T/T + BEW: 21,0%; w T/T: 27,6% • najczęstsze zdarzenia niepożądane w populacjach T/T + BEW oraz T/T o mdłości 15,7% vs 8,6% o nadciśnienie 14,0% vs 7,5% o leukopenia 15,5% vs 12,0%
WNIOSKI
Leczenie skojarzone preparatami T/T + BEW może stanowić korzystny sposób terapii pacjentów z mCRC
Chida, 2021 [29]
METODYKA
Typ badania: Retrospektywne badanie oparte na danych z bazy medycznej, jednoośrodkowe **Kraj:** Japonia **Cel:** Ocena skuteczności i bezpieczeństwa T/T+BEW w porównaniu do T/T w monoterapii lub regorafenibu u pacjentów z mCRC **Punkty końcowe:** PFS, OS, ORR, DCR **Pacjenci:** Dorośli z przerzutowym CRC, u których prowadzono leczenie T/T w skojarzeniu z BEW (N=139) lub monoterapię T/T (N=153) w kolejnych (nie pierwszej) liniach leczenia **Schemat badania:** T/T + BEW oraz T/T lub REG **Mediana czasu obserwacji:** 25,3 mies. (95%CI: 19,2; 32,2) **Uwagi:** w analizie przedstawiono wyniki dotyczące T/T + BEW oraz T/T, pomijając dane pochodzące z terapii regorafenibem
WYNIKI

Skuteczność:
- mediana OS (95%CI) dla T/T + BEW: 11,5 mies. (9,9; 13,9); dla T/T: 8,1 mies. (6,8; 9,2); HR: 0,67 (0,51; 0,88); *p-value* **0,004**
- mediana PFS (95% CI) dla T/T + BEW: 4,4 mies. (3,7; 5,4); dla T/T: 2,5 mies. (1,6; 2,3); HR: 0,57 (0,45; 0,73); *p-value* **<0,001**
- ORR dla T/T + BEW: 8,0%; dla T/T: 1,3%; *p-value* 0,052
- DCR dla T/T + BEW: 64,0%; dla T/T: 50,0%; *p-value* **0,012**

Bezpieczeństwo:
- AEs ≤ 3 stopnia
  - dla T/T + BEW: jakikolwiek 79,2% pacjentów; neutropenia 48,2%; leukopenia 38,1%
  - dla T/T: jakikolwiek 73,9% pacjentów; neutropenia 37,9%; leukopenia 32,9%

WNIOSKI

Pacjenci stosujący terapię skojarzoną T/T + BEW mogą skorzystać osiągając dłuższe przeżycie i czas wolny od progresji choroby w porównaniu do tych leczonych monoterapią T/T. Toksyczność terapii jest w granicach akceptowalnych.

Nose, 2020 [30]

METODYKA

Typ badania: Retrospektywne, obserwacyjne, oparte na danych pochodzących z bazy danych jednego szpitala
Kraj: Japonia
Cel: Analiza skuteczności klinicznej i toksyczności T/T + BEW oraz T/T u pacjentów z przerzutowym CRC, badanie zależności między wystąpieniem neutropenii a efektami leczenia
Punkty końcowe: PFS, OS, wpływ neutropenii na efekty leczenia
Pacjenci: pacjenci z mCRC u których zawiodły jedna lub dwie linie wcześniejszego leczenia; T/T + BEW: N=32, T/T: N=24
Schemat badania: T/T p.o. w dawce 35 mg/m^2 dwa razy dziennie w dniach 1-5 i 8-12, przez 28 dni, 2 tygodnie przerwy; BEW i.v. w dawce 5 mg/kg raz na 2 tygodnie
Mediana czasu obserwacji: pacjenci grupy interwencji 11,6 mies., pacjenci z grupy komparatora 6,3 mies.

WYNIKI

Skuteczność:
- mediana PFS dla T/T + BEW: 4,7 mies.; dla T/T: 1,8 mies.; HR (95%CI): 0,28 (0,15; 0,51), *p-value* **<0,001**
- mediana OS dla T/T + BEW: 11,7 mies.; dla T/T: 6,3; HR (95%CI): 0,25 (0,13; 0,48), *p-value* **<0,001**

Bezpieczeństwo:
Wybrane AEs ≤ 3 stopnia w populacjach T/T + BEW oraz T/T:
- jakikolwiek 56,3% vs 45,8%
- neutropenia 53,1% vs 20,8%, *p-value* **0,014**
- utrata apetytu 0% vs 12,5%, *p-value* 0,073

Pacjenci, u których rozwinęła się silna neutropenia osiągali lepszy PFS (*p-value* **0,033**) oraz lepszy OS (*p-value* **0,045**) niż ci, u których ona nie powstała

WNIOSKI

Pacjenci stosujący terapię skojarzoną T/T + BEW mogą skorzystać osiągając dłuższe przeżycie i czas wolny od progresji choroby w porównaniu do tych leczonych monoterapią T/T. Toksyczność terapii jest w granicach akceptowalnych.
Obecność neutropenii jest czynnikiem pozwalającym przewidzieć, że dany pacjent odniesie korzyści z leczenia T/T + BEW lub T/T

Shibutani, 2020 [31]

METODYKA

Typ badania: Retrospektywne, oparte na danych z bazy medycznej jednego szpitala
Kraj: Japonia
Cel: Analiza skuteczności klinicznej i toksyczności T/T + BEW oraz T/T u pacjentów z przerzutowym CRC, badanie zależności między wcześniejszym stosowaniem bewacyzumabu a efektami klinicznymi
Punkty końcowe: PFS, DCR, wpływ wcześniejszego zastosowania bewacyzumabu na efekty leczenia
Pacjenci: pacjenci z mCRC u których zawiodły jedna lub dwie linie wcześniejszego leczenia; T/T + BEW: N=36, T/T: N=26
Schemat badania: T/T p.o. w dawce 35 mg/m^2 dwa razy dziennie w dniach 1-5 i 8-12, przez 28 dni, 2 tygodnie przerwy; BEW i.v. w dawce 5 mg/kg raz na 2 tygodnie
Czas obserwacji: czerwiec 2014 - luty 2020

WYNIKI

Skuteczność rozpatrywana u wszystkich uczestników:
- PFS dla T/T + BEW vs T/T: znacząco lepszy, *p-value* **0,0001**
- DCR dla T/T + BEW vs T/T: 58,3% vs 23,1%; *p-value* **0,016**

Skuteczność rozpatrywana u uczestników stosujących już wcześniej bewacyzumab w pierwszej linii leczenia:
- PFS dla T/T + BEW vs T/T: znacząco lepszy, *p-value* **0,0001**
- DCR dla T/T + BEW vs T/T: 61,1% vs 16,7%; *p-value* **0,026**

Skuteczność rozpatrywana u uczestników stosujących już wcześniej bewacyzumab w pierwszej linii leczenia przez ponad rok:
- PFS dla T/T + BEW vs T/T: znacząco lepszy, *p-value* **0,0006**
- DCR dla T/T + BEW vs T/T: 58,8% vs 25,0%; *p-value* 0,202

Bezpieczeństwo:
Wybrane AEs ≤ 3 stopnia w populacjach T/T + BEW oraz T/T:
- neutropenia 38,9% vs 26,9%, *p-value* 0,418
- anemia 11,1% vs 26,9%, *p-value* 0,177
- zmęczenie 2,8% vs 11,5%, *p-value* 0,300

WNIOSKI

Pacjenci stosujący terapię skojarzoną T/T + BEW mogą skorzystać osiągając dłuższy czas wolny od progresji choroby i lepszą kontrolę nad chorobą w porównaniu do tych leczonych monoterapią T/T.
Stosowanie bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia nie ma wpływu na wyniki leczenia w dalszych liniach.

Fujii, 2019 [32]

METODYKA

Typ badania: Retrospektywne, oparte na danych z bazy medycznej
Kraj: Japonia
Cel: Analiza skuteczności klinicznej i toksyczności T/T + BEW oraz T/T u pacjentów z przerzutowym CRC
Punkty końcowe: OS, TTF, DCR
Pacjenci: pacjenci z mCRC u których zawiodło wcześniejsze leczenie fluoropirymidyną, irynotekanem, oksaliplatyną, lekami anty-VEGF i anty-EGFR; T/T + BEW: N=21, T/T: N=36
Schemat badania: T/T p.o. w dawce 35 mg/m^2 dwa razy dziennie w dniach 1-5 i 8-12, przez 28 dni, 2 tygodnie przerwy; BEW i.v. w dawce 5 mg/kg raz na 2 tygodnie
Mediana czasu obserwacji: 14,8 mies. (IQR: 7,8; 23,5)

WYNIKI

Skuteczność:
- mediana OS dla T/T + BEW: 14,4 mies. (95%CI: 7,9; NA); dla T/T: 4,5 mies. (3,2; 6,5); HR (95%CI): 0,24 (0,12; 0,52), *p-value* <**0,001**
- mediana TTF dla T/T + BEW: 5,6 mies. (95%CI: 73,4; NA); dla T/T: 2,1 mies. (1,8; 3,2); HR (95%CI): 0,30 (0,14; 0,66), *p-value* <**0,001**
- DCR dla T/T + BEW vs T/T: 76,1% vs 25,0%; p-value **0,001**
- 12 mies. OS dla T/T + BEW vs T/T: 33,3% vs 11,1%; p-value 0,078

Bezpieczeństwo:
Wybrane AEs w populacjach leczonych T/T + BEW oraz T/T:
- neutropenia ≥ 3 stopnia 52,4% vs 33,3%, *p-value* 0,072
- anemia ≥ 2 stopnia 38,0% vs 38,9%, *p-value* 1,000
- trombocytopenia ≥ 2 stopnia 19,0% vs 5,5%, *p-value* 0,179
- nadciśnienie ≥ 2 stopnia 23,8% vs 0,0%, *p-value* **0,005**

WNIOSKI

Pacjenci stosujący terapię skojarzoną T/T + BEW mogą skorzystać osiągając dłuższe przeżycie i czas do zaprzestania leczenia w porównaniu do tych leczonych monoterapią T/T. Toksyczność terapii skojarzonej jest w granicach akceptowalnych.

Kotani. 2019 [33]

METODYKA

Typ badania: Retrospektywne, obserwacyjne, oparte na danych z bazy medycznej jednego szpitala
Kraj: Japonia
Cel: Analiza skuteczności klinicznej i toksyczności T/T + BEW oraz T/T u pacjentów z przerzutowym CRC, leczonych w dalszych liniach
Punkty końcowe: PFS, OS, ORR, DCR, AEs
Pacjenci: pacjenci z mCRC u których zawiodło wcześniejsze leczenie fluoropirymidyną, irynotekanem, oksaliplatyną. T/T + BEW: N=60, T/T: N=66
Schemat badania: T/T p.o. w dawce 35 mg/m^2 dwa razy dziennie w dniach 1-5 i 8-12, przez 28 dni, 2 tygodnie przerwy; BEW i.v. w dawce 5 mg/kg raz na 2 tygodnie
Mediana czasu obserwacji: pacjenci grupy interwencji 7,1 mies., pacjenci z grupy komparatora 7,2 mies.

WYNIKI

Skuteczność:

- mediana PFS dla T/T + BEW: 3,7 mies. (95%CI: 2,3; 5,1); dla T/T: 2,2 mies. (1,8; 2,6); HR (95%CI): 0,69 (0,48; 0,99), *p-value* **0,037**
- 16 tyg. PFS dla T/T + BEW: 46,6%; dla T/T: 33,9%; HR (95%CI): 0,62 (0,42; 0,90), *p-value* **0,01**
- mediana OS dla T/T + BEW: 8,6 mies. (95%CI: 6,9; 10,3); dla T/T: 8,0 mies. (6,6; 9,4); HR (95%CI): 0,74 (0,48; 1,14), *p-value* 0,164
- ORR dla T/T + BEW: 5,0%; dla T/T: 1,5%; *p-value* 0,35
- DCR dla T/T + BEW: 53,3%; dla T/T: 45,5%; *p-value* 0,48
- ≥6 mies. DCR dla T/T + BEW: 26,7%; dla T/T: 12,1%; *p-value* **0,04**

Bezpieczeństwo:
Wybrane AEs ≥ 3 stopnia w populacjach leczonych T/T + BEW oraz T/T:

- neutropenia: 50,0% vs 40,9%
- leukopenia: 38,3% vs 28,8%
- anemia: 15,0% vs 21,2%

WNIOSKI

Pacjenci stosujący terapię skojarzoną T/T + BEW mogą skorzystać osiągając lepsze efekty leczenia w porównaniu do tych leczonych monoterapią T/T. Toksyczność terapii skojarzonej jest w granicach akceptowalnych.

Nie, 2022 [34]

METODYKA

Typ badania: Retrospektywne, obserwacyjne
Kraj: Chiny
Cel: Analiza skuteczności klinicznej i toksyczności T/T , T/T + BEW oraz T/T + ICIs u pacjentów z przerzutowym CRC
Punkty końcowe: ORR (w tym CR i PR), DCR (w tym CR, PR i SD), PFS, OS, toksyczność leków, AEs
Pacjenci: pacjenci z przerzutowym CRC u których zawiodły dwie lub więcej linii wcześniejszego leczenia; T/T + BEW: N=54, T/T: N=6
Schemat badania: T/T p.o. w dawce 35 mg/m^2 dwa razy dziennie w dniach 1-5 i 8-12, przez 28 dni, 2 tygodnie przerwy; BEW i.v. w dawce 5 mg/kg raz na 2 tygodnie
Czas obserwacji: 17 miesięcy
Uwagi: do analizy włączono tylko wyniki dotyczące ramion T/T + BEW oraz T/T

WYNIKI

Skuteczność:
- ORR dla T/T + BEW: 1,9%; dla T/T: 0%; brak istotnej statystycznie różnicy
- DCR dla T/T + BEW: 75,9%; dla T/T: 50,0%; **różnica istotna statystycznie**
- mediana PFS (95%CI) dla T/T + BEW: 6,3 mies. (5,2; 7,4); dla T/T: 3,0 mies. (1,5; 4,5), **różnica istotna statystycznie**
- mediana OS (95%CI) dla T/T + BEW: 12,0 mies. (9,6; 14,4); dla T/T: 6,5 mies. (0,1; 12,9), **różnica istotna statystycznie**

Bezpieczeństwo:
Wybrane AEs ≤ 3 stopnia w populacjach T/T + BEW oraz T/T
- neutropenia 46,3% vs 33,3%
- leukopenia 48,1% vs 33,3%
- anemia 14,8% vs 16,7%
- mdłości 5,6% vs 16,7%

WNIOSKI

Leczenie skojarzone preparatami T/T + BEW jest skuteczniejsze niż monoterapia T/T

AEs – działania niepożądane (ang. *adverse events*); BEW – bewacyzumab; CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); EFGR - receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); ICD-10 - Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób, wydanie 10 (ang. *International Classification of Diseases, 10th Edition*); ICI - inhibitory punktów kontrolnych układu odpornościowego (ang. *immune checkpoint inhibitors*); IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); mCRC - przerzutowy rak jelita grubego (ang. *metastatic colorectal cancer*); NA – niemożliwe do obliczenia (ang. *non-available*); ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*); REG – regorafenib; SD – choroba na stabilnym poziomie (ang. *stable disease*); T/T – triflurydyna/typiracyl; TTD – czas do przerwania leczenia (ang. *time to treatment discontinuation*); TTF – czas do niepowodzenia w leczeniu (ang. *time to treatment failure*); VEGF - czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*).

7.2.2. Zestawienie wyników badań RWD

Jakościowe zestawienie wyników dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów leczonych T/T w skojarzeniu z bewacyzumabem wyraźnie wskazuje na korzyści, jakie daje stosowanie obydwu tych leków w ramach wspólnej terapii. W każdym ze zidentyfikowanych badań mediana OS jest dłuższa wśród pacjentów poddawanych terapii skojarzonej i w sześciu na siedem przypadków są to wyniki istotne statystycznie (Tabela 54).

Tabela 54. Zestawienie wyników OS w zidentyfikowanych badaniach RWD

Publikacja	T/T + BEW		T/T		HR	*p-value*
	N	mediana OS	N	mediana OS		
Kagawa, 2023	1 787	17,0	1 787	11,6	0,70	**< 0,001**
Chida, 2021	139	11,5 (9,9; 13,9)	153	8,1 (6,8; 9,2)	0,67 (0,51; 0,88)	**0,004**
Nose, 2020	32	11,7	24	6,3	0,25 (0,13; 0,48)	**<0,001**
Fujii, 2019	21	14,4 (7,9; NE)	36	4,5 (3,2; 6,5)	0,24 (0,12; 0,52),	**<0,001**
		12 mies. OS: 33,3		12 mies. OS: 11,1	-	**0,078**
Kotani, 2019	60	8,6 (6,9; 10,3)	66	8,0 (6,6; 9,4)	0,74 (0,48; 1,14)	0,164
Nie, 2022	54	12,0 (9,6; 14,4)	6	6,5 (0,1; 12,9)	-	**<0,05**

BEW – bewacyzumab; HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); N – liczba pacjentów; NE – niemożliwe do obliczenia (ang *not evaluable*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), T/T – triflurydyna/typiracyl.

Jedno z badań RWD prezentuje wyniki dotyczące przeżycia pacjentów w zależności od wykształcenia się u niego silnej neutropenii. Wyniki są zbieżne z tymi uzyskanymi w badaniu duńskim a mianowicie obecność neutropenii wiąże się z wydłużeniem przeżycia pacjenta (Tabela 48).

Tabela 55. Przeżycie całkowite w zależności od rozwoju u pacjenta silnej neutropenii [30]

Publikacja	pacjenci z silną neutropenią	pacjenci bez neutropenii	*p-value*	pacjenci z silną neutropenią	pacjenci bez neutropenii	*p-value*
	Mediana OS			Mediana PFS		
Nose, 2020	korzystniejsza	mniej korzystna	**0,045**	korzystniejsza	mniej korzystna	**0,033**

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*).

W każdym ze zidentyfikowanych badań czas do wystąpienia progresji choroby jest dłuższy wśród pacjentów poddawanych terapii skojarzonej i w każdym z badań wynik jest na poziomie istotności statystycznej (Tabela 54).

Tabela 56. Zestawienie wyników PFS w zidentyfikowanych badaniach RWD

	T/T + BEW		T/T		HR	*p-value*
Publikacja	N	mediana PFS	N	mediana PFS		
Chida, 2021	139	4,4 (3,7; 5,4);	153	2,5 (1,6; 2,3)	0,57 (0,45; 0,73);	**<0,001**
Nose, 2019	32	4,7	24	1,8	0,28 (0,15; 0,51)	**<0,001**
Shibutani, 2020	36	(cała populacja)	26	(cała populacja)	korzystny	**0,0001**
	18	(populacja stosująca BEW w 1. linii)	12	(populacja stosująca BEW w 1. linii)	korzystny	**0,0001**
	17	(populacja stosująca BEW w 1. linii przez >1 rok)	8	(populacja stosująca BEW w 1. linii przez >1 rok)	korzystny	**0,0006**
Kotani, 2019	60	3,7 (2,3; 5,1)	66	2,2 (1,8; 2,6)	0,69 (0,48; 0,99)	**0,037**
		16 tyg. PFS: 46,6		16 tyg. PFS: 33,9	16 tyg. HR: 0,62 (0,42; 0,90)	**0,01**
Nie, 2022	54	6,3 (5,2; 7,4)	6	3,0 (1,5; 4,5)	-	**<0,05**

BEW – bewacyzumab; HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); N – liczba pacjentów; NE – niemożliwe do obliczenia (ang *not evaluable*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Trzy spośród zidentyfikowanych badań podają odsetki ORR – każdym przypadku wynik był korzystniejszy wśród pacjentów leczonych T/T + BEW, choć poziom różnic był statystycznie nieistotny. Inaczej w przypadku odsetków DCR: w większości badań korzyść pacjentów wynikająca z dodatku bewacyzumabu do ich terapii była statystycznie istotna (Tabela 57).

Tabela 57. Zestawienie wyników ORR i DCR w zidentyfikowanych badaniach RWD

	T/T + BEW vs TT			
Publikacja	ORR, %	*p-value*	DCR, %	*p-value*
Chida	8,0 vs 1,3	0,052	64,0 vs 50,0	**0,012**

T/T + BEW vs TT				
Publikacja	**ORR, %**	***p-value***	**DCR, %**	***p-value***
Shibutani	-	-	cała populacja: 58,3 vs 23,1	**0,016**
			populacja stosująca BEW w 1. linii: 61,1 vs 16,7	**0,026**
			populacja stosująca BEW w 1. linii przez >1 rok: 58,8 vs 25,0	0,202
Fujii	-	-	76,1 vs 25,0	**0,001**
Kotani	5,0 vs 1,5	0,35	53,3 vs 45,5	0,48
			≥6 mies. DCR: 26,7 vs 12,1	**0,04**
Nie	1,9 vs 0	>0,05	75,9 vs 50,0	**<0,05**

BEW – bewacyzumab; DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*); T/T – triflurydyna/typiracyl.

Wśród najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych, jakie dotykały pacjentów leczonych T/T oraz T/T + BEW w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej były neutropenia oraz leukopenia (Tabela 58).

Tabela 58. Zestawienie wyników dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów zidentyfikowanych badań RWD

T/T + BEW vs T/T							
Publikacja	**Zmęczenie**	**Anemia**	**Mdłości**	**Nadciśnienie**	**Leukopenia**	**Neutropenia**	**Trombocy-topenia**
AEs stopnia nieznanego[a]							
Kagawa, 2023	0,5 vs 0,6	-	15,7 vs 8,6	14,0 vs 7,5	15,5 vs 12,0	-	-
AEs ≥ 3 stopnia							
Chida, 2021	0 vs 0	15,1 vs 22,2	0,7 vs 0,0	2,9 vs 0,0	38,1 vs 32,9	48,2 vs 37,9	4,3 vs 4,6
Nose, 2020	6,3 vs 8,3	0,0 vs 4,2	0 vs 0	-	-	53,1 vs 20,8	3,1 vs 0,0
Shibutani, 2020	2,8 vs 11,5	11,1 vs 26,9	0 vs 7,7	-	-	38,9 vs 26,9	8,3 vs 0,0
Kotani, 2019	0 vs 0		0 vs 0	6,7 vs 0,0	38,3 vs 28,8	50,0 vs 40,9	3,4 vs 3,0
Nie, 2022	0 vs 0		5,6 vs 16,7	1,9 vs 0,0	48,1 vs 33,3	46,3 vs 33,3	-
AEs różnych stopni							
Fujii, 2019	-		≥ 2 stopnia: 28,6 vs 22,2	≥ 2 stopnia: 23,8 vs 0,0	-	≥ 3 stopnia: 52,4 vs 33,3	≥ 2 stopnia: 19,0 vs 5,5

[a]autor przypuszcza, że w bazie danych notowano tylko AEs wymagające leczenia, a więc wyższych stopni

8. Poszerzona ocena bezpieczeństwa

Celem poszerzonej oceny bezpieczeństwa jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej technologii medycznej (T/T + bewacyzumab) poprzez zidentyfikowanie zdarzeń niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich, występujących rzadko bądź ujawniających się w długim okresie obserwacji. Zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii.

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania skojarzenia triflurydyny/typiracylu i bewacyzumabu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Poszukiwano informacji na temat specjalnych środków bezpieczeństwa dotyczących leków rozpatrywanych w niniejszej analizie: triflurydyna/typiracyl oraz bewacyzumab.

8.1. Alerty bezpieczeństwa

T*riflurydyna/typiracyl*

Nie zidentyfikowano alertów bezpieczeństwa dotyczących rozpatrywanego połączenia substancji czynnych.

Bewacyzumab

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych wystosował w 2010 roku informację o przypadkach martwicy kości szczęki lub żuchwy u pacjentów z chorobą nowotworową leczonych bewacyzumabem (Avastin®) oraz otrzymujących równocześnie lub uprzednio bisfosfoniany [42].

Ten sam Urząd wydał w 2013 roku powiadomienie (z adnotacją, że jest uzgodniona z EMA): *„U chorych przyjmujących Avastin w ramach badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu, zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi, niektóre zakończone zgonem. Zaleca się przerwanie leczenia produktem Avastin i wdrożenie odpowiedniego leczenia niezwłocznie po rozpoznaniu martwiczego zapalenia powięzi*" [41].

Ostrzeżenie dotyczące tej komplikacji znaleziono też na stronie FDA. Na tejże stronie pojawia się też ostrzeżenie dotyczące krwotoków u pacjentów dotkniętych krwiopluciem w przebiegu niedrobnokomórkowego nowotworu płuc – nie dotyczy ono bezpośrednio populacji chorych na przerzutowe CRC [43].

8.2. Raportowane działania niepożądane

Niepożądane reakcje na lek (ang. *adverse drug reaction*, ADR), czyli szkodliwe zdarzenia występujące po podaniu leku, odnotowane w globalnej bazie danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) przedstawia Tabela 59.

Zgłoszenia wynikające ze stosowania bewacyzumabu zbierane są w bazie od około 19 lat, natomiast te, które wystąpiły po zażyciu triflurydyny z typiracylem od około 9 lat.

Tabela 59. Działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO [44]

Kategoria	Bewacyzumab (2005 –)	Triflurydyna/typiracyl (2015 –)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	9 958	1 981
Zaburzenia sercowe	4 017	171
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	191	4
Choroby uszu i zaburzenia błędnika	455	23
Zaburzenia endokrynologiczne	406	7
Zaburzenia narządu wzroku	4 893	62
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	19 736	2 824
Zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania	28 107	5 664
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych	2 007	225
Zaburzenia układu odpornościowego	1 070	38
Infekcje i infestacje	9 312	684
Urazy, zatrucia, powikłania po zabiegach	11 906	1 196
Badania laboratoryjne	10 207	1 385
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	5 360	997
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5 066	351
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	5 751	351
Zaburzenia układu nerwowego	11 643	731
Zaburzenia ciąży, połogu i okołoporodowe	51	1
Problemy z produktem	456	85
Zaburzenia psychiatryczne	2 401	213
Zaburzenia nerek i układu moczowego	5 230	295
Zaburzenia dotyczące układu rozrodczego i piersi	759	38

Kategoria	Bewacyzumab (2005 –)	Triflurydyna/typiracyl (2015 –)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	10 313	520
Zaburzenia dotyczące skóry i tkanki podskórnej	5 956	466
Zaburzenia dotyczące funkcjonowania w społeczeństwie	254	19
Procedury chirurgiczne i medyczne	707	427
Zaburzenia naczyniowe	10 631	283
SUMA	**166 843**	**19 041**

Stan na dzień 04.03.2024

W przypadku obydwu rozpatrywanych preparatów najczęstszymi kategoriami zgłaszanych ADR były zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

8.3. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych (ChPL)

Najważniejsze środki ostrożności zawarte w ChPL interwencji i komparatora przedstawia Tabela 60.

Tabela 60. Najważniejsze środki ostrożności zawarte w ChPL interwencji i komparatora

Środki ostrożności przedstawione w ChPL
Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) [45]
Hamowanie czynności szpiku kostnego: ryzyko mielosupresji, w tym wystąpienia niedokrwistości, neutropenii, leukopenii i małopłytkowości; należy monitorować objawy toksyczności; nie wolno rozpoczynać leczenia, jeśli bezwzględna liczba neutrofili wynosi <1,5 × 10^9 /l, jeśli liczba płytek krwi wynosi < 75 × 10^9 /l lub jeśli u pacjenta występują niewyleczone niehematologiczne, klinicznie istotne objawy toksyczności 3. lub 4. stopnia, powstałe podczas wcześniejszych terapii; ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń, należy monitorować pacjenta, a w razie konieczności zastosować leki przeciwdrobnoustrojowe oraz czynnik stymulujący rozrost kolonii granulocytów. **Toksyczne działanie na układ pokarmowy**: ryzyko nudności, wymiotów i biegunek: należy monitorować pacjentów pod kątem ww. objawów oraz jeżeli to konieczne zastosować leki przeciwwymiotne, przeciwbiegunkowe i inne postępowanie jak uzupełnienie płynów i elektrolitów czy modyfikacja dawki T/T. **Zaburzenie czynności nerek:** nie zaleca się podawania T/T u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek; podczas leczenia należy ściśle monitorować pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, również pod kątem toksyczności hematologicznej. **Zaburzenie czynności wątroby:** nie zaleca się podawania T/T u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, z uwagi na większe ryzyko hiperbilirubinemii stopnia trzeciego lub czwartego. **Białkomocz:** zaleca się monitorowanie białkomoczu za pomocą testów paskowych przed rozpoczęciem i podczas terapii. **Nietolerancja laktozy:** nie powinni przyjmować T/T pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Środki ostrożności przedstawione w ChPL

Bewacyzumab (Avastin®) [46]

Perforacje żołądkowo-jelitowe: ryzyko wystąpienia perforacji w obrębie żołądka, jelit i pęcherzyka żółciowego, u pacjentów z rozsianym rakiem okrężnicy lub odbytnicy należy zachować ostrożność podczas podawania leku; należy zakończyć terapię w przypadku wystąpienia perforacji żołądkowo-jelitowej.

Przetoki: ryzyko powstawania przetok, należy całkowicie zaprzestać podawania bewacyzumabu, jeśli rozwinie się przetoka tchawiczo-przełykowa lub jakakolwiek przetoka czwartego stopnia.

Komplikacje w gojeniu ran: ryzyko niekorzystnego wpływu na proces gojenia ran; terapii nie należy rozpoczynać w okresie krótszym niż 28 dni po większym zabiegu chirurgicznym lub do momentu całkowitego wygojenia się ran po zabiegu; podawanie leku powinno być wstrzymane do momentu całkowitego wygojenia ran i w związku z operacjami planowanymi.

Nadciśnienie: ryzyko zwiększonej częstości występowania nadciśnienia, należy odpowiednio kontrolować istniejące już uprzednio nadciśnienie tętnicze; kontrola ciśnienia tętniczego podczas terapii.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii: przedmiotowe rozpoznanie należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu, zaleca się stosowanie leczenia określonych objawów, w tym kontrolę nadciśnienia, jak również odstawienie bewacyzumabu.

Białkomocz: ryzyko wystąpienia białkomoczu podczas terapii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie, kontrola białkomoczu, z użyciem testów paskowych, przed rozpoczęciem i w trakcie terapii; lek należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których wystąpi białkomocz stopnia 4. (zespół nerczycowy).

Zakrzepica zatorowa tętnic: ryzyko zakrzepów z zatorami w obrębie tętnic, w tym incydenty naczyniowo-mózgowe, przemijające napady niedokrwienne mózgu i zawał mięśnia sercowego; należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z tętniczą zakrzepicą zatorową w wywiadzie lub w wieku powyżej 65 lat; w przypadku wystąpienia zakrzepicy zatorowej tętnic należy całkowicie przerwać podawanie bewacyzumabu.

Zakrzepica zatorowa żył: ryzyko zakrzepicy zatorowej żył, w tym zatorowości płucnej: w przypadku wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (stopień 4) przerwać leczenie bewacyzumabem; pacjentów z zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi stopnia 3 lub niższego należy dokładnie kontrolować

Krwotoki: ryzyko wystąpienia krwotoków, w tym krwotoków zależnych od guza; odstawić bewacyzumab u pacjentów, u których wystąpi krwawienie stopnia 3. lub 4. w trakcie terapii, pacjenci powinni być kontrolowani w kierunku objawów krwawienia do OUN, terapia bewacyzumabem powinna być przerwana w przypadku krwawienia wewnątrzczaszkowego; należy zachować ostrożność przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z wrodzoną skazą krwotoczną, nabytą koagulopatią lub u pacjentów otrzymujących pełne dawki leków przeciwzakrzepowych z powodu zakrzepicy zatorowej przed rozpoczęciem terapii.

Krwotok płucny/krwioplucie: ryzyko wystąpienia ciężkich, w niektórych przypadkach śmiertelnych, krwotoków płucnych/krwioplucia u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca; pacjenci z przebytymi ostatnio krwotokami płucnymi/krwiopluciem (> 2,5 ml czerwonej krwi), nie powinni przyjmować bewacyzumabu.

Zastoinowa niewydolność serca: należy zachować ostrożność podczas leczenia bewacyzumabem pacjentów z klinicznie istotną chorobą sercowo-naczyniową, taką jak występująca wcześniej choroba wieńcowa lub zastoinowa niewydolność serca.

Neutropenia i infekcje: ryzyko występowanie ciężkiej neutropenii, gorączki neutropenicznej (w tym również przypadków śmiertelnych) oraz infekcji z lub bez ciężkiej neutropenii w porównaniu do pacjentów otrzymujących

Środki ostrożności przedstawione w ChPL
tylko chemioterapię u pacjentów otrzymujących niektóre rodzaje chemioterapii toksyczne dla szpiku jednocześnie z bewacyzumabem **Reakcje nadwrażliwości/reakcje podczas wlewu**: ryzyko wystąpienia u pacjentów reakcji nadwrażliwości/reakcji podczas wlewu, zaleca się uważne obserwowanie chorych podczas podania bewacyzumabu, jeśli taka reakcja wystąpi należy przerwać podanie i włączyć odpowiednie terapie; systematyczna premedykacja nie jest zalecana. **Martwica kości szczęki lub żuchwy**: ryzyko martwicy kości szczęki lub żuchwy, zwłaszcza wśród pacjentów leczonych równocześnie lub w przeszłości bisfosfonianami w postaci dożylnej; należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego lub sekwencyjnego stosowania bewacyzumabu i bisfosfonianów w postaci dożylnej; przed rozpoczęciem stosowania bewacyzumabu należy rozważyć badanie stomatologiczne i odpowiednie zabiegi profilaktyczne, unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. **Stosowanie do ciała szklistego gałki ocznej**: bewacyzumabu nie należy podawać do ciała szklistego gałki ocznej; po niezgodnym z rejestracją podaniu bewacyzumabu do ciała szklistego gałki ocznej istnieje ryzyko zakaźnego zapalenia struktur wewnętrznych oka, zapalenia wewnątrzgałkowego, takie jak jałowe wewnętrzne zapalenie oka, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie ciała szklistego, odwarstwienie siatkówki, przedarcie warstwy barwnikowej siatkówki, wzrost ciśnienia śródgałkowego, krwawienie wewnątrzgałkowe, takie jak krwotok do ciała szklistego lub krwotok siatkówkowy, krwawienie spojówkowe. ryzyko utraty wzroku różnego stopnia, łącznie z trwałą ślepotą; ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych, w tym krwawienia niedotyczące gałki ocznej oraz epizody tętniczej zakrzepicy zatorowej. **Niewydolność jajników/płodność:** ryzyko upośledzenia płodności kobiet, przed zastosowaniem bewacyzumabu u kobiet w wieku rozrodczym należy przedyskutować z pacjentką sposoby zachowania płodności.

ChPL - charakterystykach produktu leczniczego; OUN – ośrodkowy układ nerwowy.

9. Dyskusja

Sytuacja osób chorych na przerzutowego raka jelita grubego systematycznie poprawia się na przestrzeni ostatnich lat dzięki postępowi w możliwościach leczenia, medycynie spersonalizowanej i lepszemu zrozumieniu molekularnych mechanizmów choroby. W ciągu ostatniej dekady wprowadzenie terapii celowanych i immunoterapii, obok tradycyjnej chemioterapii, znacząco zmieniło sposób leczenia przerzutowego CRC [47].

Bewacyzumab dodany do terapii opartej na triflurydynie z typiracylem stanowi obiecującą strategię dla pacjentów z mCRC, szczególnie tych, którzy wyczerpali inne możliwości leczenia [8,48]. Cytotoksyczne działanie triflurydyny, chronionej przed rozpadem dzięki typiracylowi, wzmocnione równoległym zahamowaniem angiogenezy poprzez bewacyzumab, utrudniają dalszy rozwój guza. W rezultacie pacjent ma szansę na opóźnienie postępów choroby.

Utrudnienie rozwoju guza znacznie poprawia OS pacjentów: u tych, którzy w badaniu SUNLIGHT stosowali terapię z dodatkiem bewacyzumabu mediana przeżycia całkowitego wydłużyła się z 7,5 mies. do 10,8 mies. i było to wydłużenie istotne statystycznie (współczynnik ryzyka zgonu wynosił 0,61 przy 95%CI 0,49; 0,77 i *p-value* <0,001). Zastosowanie terapii skojarzonej pozwoliło też na wydłużenie czasu do progresji choroby: aż do 5,6 mies., podczas gdy pacjenci leczeni monoterapią T/T osiągali medianę PFS rzędu 2,4 mies. (HR 0,44; 95%CI: 0,36; 0,54; *p-value* < 0,001). Warto też zaznaczyć, że jeszcze lepsze wyniki osiągali w SUNLIGHT pacjenci, którzy byli bewacyzumab-*naive*: mediany OS i PFS w tych subpopulacjach miały odpowiednio 15,1 mies. oraz 7,7 mies. W wymienionym badaniu klinicznym pacjenci ci stanowili mniejszość (ok. 28%), natomiast w polskiej populacji osób chorujących na mCRC będą oni stanowili zdecydowaną większość: z odnalezionych na potrzeby analizy ekonomicznej [36] danych wynika, że w Polsce tylko ok. 31-36% pacjentów z mCRC stosowało wcześniej bewacyzumab, a więc pozostałe ok. 70% jest bewacyzumab-*naive* [49,50]. Pozwala to spodziewać się wyższych niż w badaniu SUNLIGHT median OS i PFS w ogólnej populacji Polaków stosujących terapię skojarzoną.

Podobnie w badaniach składających się na analizę dodatkową: w badaniu duńskim HR dotyczący przeżycia całkowitego wyniósł 0,54 (95%CI: 0,35; 0,84; *p-value* 0,006) a HR dotyczący przeżycia wolnego od progresji choroby ustalił się na poziomie 0,52 (95%CI: 0,34; 0,80; *p-value* 0,003). Wszystkie te wyniki potwierdzają się także w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, prowadzonej wśród pacjentów wykazujących odstępstwa od populacji dobranych do testowania leku pod ścisłym nadzorem badaczy. W każdym ze zidentyfikowanych badań RWD mediany zarówno OS jak i PFS były istotnie dłuższe wśród

pacjentów poddawanych terapii skojarzonej. Podobnie w przypadku metaanaliz wykonanych w odnalezionych badaniach wtórnych – one również potwierdzają tezę o wyższości leczenia skojarzonego nad monoterapią, jeśli chodzi o pacjentów, u których zawiodły pierwsze rzuty leczenia i zdecydowano o włączeniu im terapii ratunkowej. Badanie wtórne przedstawiające ranking najbardziej skutecznych i bezpiecznych leków stosowanych w trzeciej linii leczenia pacjentów z mCRC jednoznacznie wskazuje, że faworytem jest połączenie omawianych preparatów w ramach terapii łączonej.

Skojarzenie triflurydyny i typiracylu z bewacyzumabem wykazuje istotną skuteczność przy możliwej do opanowania toksyczności. W żadnym z rozpatrywanych w analizie głównej i dodatkowej RCT nie zanotowano zgonów będących następstwem leczenia a pojawiające się zdarzenia niepożądane w bardzo niewielkim stopniu (ogólnie u około 2% uczestników obydwu randomizowanych badań) stawały się powodem dyskontynuacji terapii.

Pacjenci, którym do terapii włączono bewacyzumab dłużej zachowywali wyjściowy stan sprawności: w badaniu SUNLIGHT mediana czasu do pogorszenia stopnia stanu sprawności pacjenta wg ECOG wyniosła 9,3 mies. u pacjentów stosujących leczenie skojarzone i tylko 6,3 mies. u tych, którzy byli poddawani monoterapii (HR 0,54; 95%CI: 5,6; 7,2).

Mediana pogorszenia globalnego stanu zdrowia a także mediana ostatecznego pogorszenia, rozumianego jako progresja choroby i zgon również była korzystniejsza u pacjentów poddawanych terapii skojarzonej (dla obydwu parametrów HR wynosił 0,5), Dowodzi to, że poszerzenie terapii o bewacyzumab pozwala chorym dłużej zachować lepszą jakość życia, i tak już wyjściowo niewysoką z racji obciążenia zaawansowaną chorobą nowotworową.

Wszystkie przedstawione powyżej wyniki sugerują, że leczenie za pomocą triflurydyny/typiracylu w skojarzeniu z bewacyzumabem może stanowić skuteczną opcję dla pacjentów z opornym na chemioterapię rakiem jelita grubego z przerzutami, dając nadzieję na opóźnienie progresji choroby, spowolnienie pogorszenia stanu sprawności oraz dłuższe przeżycie całkowite w lepszej jakości życia. W lipcu 2023 r. terapia skojarzona T/T+B została umieszczona w wytycznych leczenia przerzutowego raka jelita grubego ESMO z najwyższym poziomem dowodów naukowych [I; A], jako rekomendowane leczenie w trzeciej i dalszych liniach, niezależnie od obecności mutacji RAS i BRAF. Co istotne, leczenie skojarzone T/T+B otrzymało 4 punkty w skali *Magnitude of Clinical Benefit Scale* ESMO.

10. Ograniczenia

Badanie SUNLIGHT stanowi, jak do tej pory, największe źródło wiedzy klinicznej na temat konsekwencji stosowania triflurydyny/typiracylu w skojarzeniu z bewacyzumabem u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego.

Wymienione badanie kliniczne zaplanowano i przeprowadzono zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej oraz wytycznymi Dobrej Praktyki Klinicznej Międzynarodowej Rady Harmonizacji Wymagań Technicznych dla Rejestracji Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *International Conference of Harmonization*, ICH).

Posiada ono jedno zidentyfikowane ograniczenie: jako badanie otwarte nie zapewnia zaślepienia wśród uczestników przyjmujących poszczególne terapie a także osób badających uczestników, wykonujących pomiary i dokonujących obliczeń w ramach prowadzonej analizy.

Świadomość pacjenta na temat przynależności do ramienia interwencji lub komparatora może mieć wpływ na zgłaszane przez niego wyniki dotyczące skutków ubocznych, natomiast świadomość badaczy może potencjalnie wpływać na interpretację bezpieczeństwa badanych terapii. Wprawdzie w omawianym badaniu głównymi punktami końcowymi były przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji a obydwa te punkty końcowe są stosunkowo obiektywne. Opierają się one na ocenach radiologicznych i danych dotyczących przeżycia, które z reguły nie są podatne na błędy systematyczne wynikające z braku zaślepienia. Brak zaślepienia zdaje się być ograniczeniem głównie w kontekście oceny niektórych zdarzeń niepożądanych (zmęczenie, wyczerpanie, mdłości) oraz w ocenie wybitnie subiektywnego punktu końcowego jakim jest jakość życia.

Brak zaślepienia jest również ograniczeniem występującym w badaniu duńskim, gdzie – tak jak w badaniu SUNLIGHT – uczestnicy obydwu ramion badania byli świadomi przydzielonej im interwencji. Dodatkowym ograniczeniem zidentyfikowanym w RCT przedstawianym w analizie dodatkowej jest mała liczebność pacjentów biorących udział w badaniu: grupa interwencji składała się z 46 a grupa komparatora z 47 uczestników. Wynikało to z samej natury badania (II faza) i było jednym z powodów, dla których nie zostało ono zakwalifikowane do analizy głównej.

Wśród badań RWD stwierdzono ograniczenia w postaci różnic w wyjściowej charakterystyce uczestników a także małą ich liczebność – mimo to wykazano, że badaną terapię cechuje przewaga kliniczna w zestawieniu z monoterapią T/T.

Badania RDW cechuje też duże zróżnicowanie mediany czasu obserwacji, co uniemożliwiło przeprowadzenie ich metaanalizy i wyciągnięcie spójnych, wiarygodnych wniosków.

W procesie poszukiwania badań wtórnych, odpowiadających na postawione pytanie kliniczne znaleziono tylko takie, których jakość wg zalecanego narzędzia oceny jest krytycznie niska. Głównymi elementami stanowiącymi o małej wiarygodności tych badań jest brak zamieszczania w nich listy publikacji wykluczonych podczas selekcji wraz z podaniem powodów tego wykluczenia a także nieuwzględnienie wiarygodności pojedynczych badań w interpretacji wyników i formułowaniu wniosków płynących z metaanaliz.

Pomimo wymienionych ograniczeń, wszystkie z zakwalifikowanych do analizy badań wnoszą cenną i obszerną wiedzę na temat przebiegu leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego za pomocą triflurydyny/typiracylu skojarzonego z bewacyzumabem.

11. Wnioski

Po przeanalizowaniu wszystkich dostępnych danych, jakie zidentyfikowano w procesie systematycznego przeglądu literatury, można sformułować następujące wnioski:

- **Terapia skojarzona prowadzona za pomocą triflurydyny/typiracylu z dodatkiem bewacyzumabu przynosi dodatkową korzyść kliniczną w populacji osób dorosłych chorych na przerzutowe CRC.** Pacjenci poddawani terapii skojarzonej osiągali znacząco dłuższe przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby, a także doświadczali lepszej kontroli choroby w porównaniu z pacjentami poddawanymi monoterapii.
- **Korzyści z terapii skojarzonej dotyczą wszystkich istotnych klinicznie podgrup pacjentów.** Dłuższy OS i PFS osiągali wszyscy chorzy stosujący wspomniany lek, niezależnie od wieku, płci, lokalizacji choroby pierwotnej, liczby przerzutów lub statusu mutacji *RAS.*
- **Stosowanie terapii triflurydyny/typiracylu w połączeniu z bewacyzumabem może przedłużyć przeżycie również tym pacjentom, u których zawiodło intensywne leczenie w kilku poprzednich liniach. Wyniki badań potwierdzają, że podgrupy pacjentów stosujących bewacyzumab w ramach początkowych rzutów leczenia nadal odnoszą istotne klinicznie korzyści, jeśli podaje im się go w skojarzeniu z triflurydyną/typiracylem w dalszych liniach terapii.**
- **Poddanie pacjentów terapii skojarzonej nie pogarsza bezpieczeństwa ich leczenia.** Ryzyko wystąpienia SAEs lub AEs prowadzących do przerwania leczenia nie wzrasta, jeśli do leczenia triflurydyną/typiracylem zostanie dołączony bewacyzumab. Zebrane wyniki badań potwierdzają wzrost ryzyka wystąpienia ciężkiej neutropenii, ale już nie gorączki neutropenicznej, która wyraźnie częściej występowała u chorych leczonych monoterapią opartą na triflurydynie/typiracylu.
- **Skuteczność terapii skojarzonej w zaawansowanych liniach terapii raka jelita grubego jest ustabilizowana.** Wyniki leczenia chorych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej pokrywają się z tymi, jakie uzyskiwano w ściśle nadzorowanych badaniach klinicznych.

Biorąc pod uwagę powyższe wnioski, terapia skojarzona łącząca triflurydynę/typiracyl z bewacyzumabem wydaje się obecnie najbardziej obiecującym schematem leczenia trzeciego rzutu raka jelita grubego z przerzutami. Przeprowadzona na potrzeby modelowania

analiza parametryczna wskazuje na bardzo istotne wydłużenie przeżycia chorych (o 8 miesięcy), co stanowi 2/3 oczekiwanego OS w grupie kontrolnej badania SUNLIGHT.

Istotny jest też fakt, że terapia skojarzona łącząca triflurydynę/typiracyl z bewacyzumabem jest obecnie, według najnowszych wytycznych ESMO (wersja 1.1 z lipca 2023), standardem leczenia u wszystkich pacjentów z mCRC, zarówno tych z mutacjami RAS i BRAF, jak i bez nich [najwyższy możliwy poziom rekomendacji: I, A]. Wynika stąd silna potrzeba refundacji tej terapii dla pacjentów z mCRC w Polsce.

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania

Tabela 61. Strategia wyszukiwania – MEDLINE (*via* Ovid) – badania pierwotne i wtórne

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
1	..nlp colon {Including Limited Related Terms}	18 585
2	..nlp colorectal {Including Limited Related Terms}	27 586
3	..nlp intestine {Including Limited Related Terms}	34 811
4	..nlp gastrointestinal {Including Limited Related Terms}	15 735
5	1 or 2 or 3 or 4	95 435
6	..nlp tumor {Including Limited Related Terms}	82 828
7	..nlp cancer {Including Limited Related Terms}	283 896
8	..nlp carcinoma {Including Limited Related Terms}	63 668
9	6 or 7 or 8	417 318
10	5 or 9	30 449
11	..nlp Lonsurf {Including Limited Related Terms}	42
12	..nlp trifluridine and tipiracil {Including Limited Related Terms}	1 620
13	..nlp tas 102 OR tas102 OR tas-102 {No Related Terms}	637
14	11 or 12 or 13	1 950
15	..nlp bevacizumab or avastin or nsc-704865 or l01fg01 {Including Limited Related Terms}	8 845
16	14 and 15	64
17	10 and 15	23
18	Remove duplicates from 17	**18**
	aktualizacja wyszukiwania: 0 nowych rekordów	

Data wyszukiwania: 30.11.2023, aktualizacja wyszukiwania: 12.04.2024

Tabela 62. Strategia wyszukiwania – EMBASE (*via* PubMed) – badania pierwotne i wtórne

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
1	"colon"/exp OR colon OR colorectal OR "intestine"/exp OR intestine OR gastrointestinal	2 101 234
2	tumor OR cancer OR carcinoma OR neoplasm	7 188 515
3	("colon"/exp OR colon OR colorectal OR "intestine"/exp OR intestine OR gastrointestinal) AND (tumor OR cancer OR carcinoma OR neoplasm)	892 430
4	trifluridine AND tipiracil	1 660
5	lonsurf	126
6	tas AND 102 OR tas 102 OR "tas 102"	1 468

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
7	(trifluridine AND tipiracil) OR Lonsurf OR (tas AND 102 OR tas 102 OR "tas 102")	2 375
8	bevacizumab OR avastin OR "nsc 704865" OR l01fg01	77 881
9	(("colon"/exp OR colon OR colorectal OR "intestine"/exp OR intestine OR gastrointestinal) AND (tumor OR cancer OR carcinoma OR neoplasm)) AND ((trifluridine AND tipiracil) OR Lonsurf OR (tas AND 102 OR tas 102 OR "tas 102")) AND (bevacizumab OR avastin OR "nsc 704865" OR l01fg01)	601
10	(("colon"/exp OR colon OR colorectal OR "intestine"/exp OR intestine OR gastrointestinal) AND (tumor OR cancer OR carcinoma OR neoplasm)) AND ((trifluridine AND tipiracil) OR Lonsurf OR (tas AND 102 OR tas 102 OR "tas 102")) AND (bevacizumab OR avastin OR "nsc 704865" OR l01fg01) AND [humans]/lim	598
11	(("colon"/exp OR colon OR colorectal OR "intestine"/exp OR intestine OR gastrointestinal) AND (tumor OR cancer OR carcinoma OR neoplasm)) AND ((trifluridine AND tipiracil) OR Lonsurf OR (tas AND 102 OR tas 102 OR "tas 102")) AND (bevacizumab OR avastin OR "nsc 704865" OR l01fg01) AND [humans]/lim AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [review]/lim OR [short survey]/lim)	571
12	(("colon"/exp OR colon OR colorectal OR "intestine"/exp OR intestine OR gastrointestinal) AND (tumor OR cancer OR carcinoma OR neoplasm)) AND ((trifluridine AND tipiracil) OR Lonsurf OR (tas AND 102 OR tas 102 OR "tas 102")) AND (bevacizumab OR avastin OR "nsc 704865" OR l01fg01) AND [humans]/lim AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [review]/lim OR [short survey]/lim) AND [english]/lim	**550**
	aktualizacja wyszukiwania: 25 nowych rekordów	

Data wyszukiwania: 30.11.2023, aktualizacja wyszukiwania: 12.04.2024

Tabela 63. Strategia wyszukiwania – Cochrane Library (*via* Wiley) – badania pierwotne i wtórne

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
1	(colon or colorectal or intestine or gastrointestinal):ti,ab,kw AND (tumor or cancer or carcinoma or neoplasm):ti,ab,kw	37 252
2	bevacizumab or avastin or l01fg01 or ind-7921	7 774
3	trifluridine and tipiracil	271
4	lonsurf	37
5	tas 102 or tas102 or tas-102	1 486
6	3 or 4 or 5	1 645
7	1 and 2 and 6	**108**
	aktualizacja wyszukiwania: 12 nowych rekordów	

Data wyszukiwania: 30.11.2023, aktualizacja wyszukiwania: 12.04.2024

Tabela 64. Strategia wyszukiwania – ClinicalTrials.gov (clinicaltrials.gov) – badania pierwotne

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
1	Completed Studies | Studies With Results | Interventional Studies | Metastatic Colorectal Cancer OR colorectal cancer stage IV OR mcrc | (Lonsurf OR trifluridine) AND bevacizumab | Adult, Older Adult	2
	aktualizacja wyszukiwania: 0 nowych rekordów	

Data wyszukiwania: 06.02.2024, aktualizacja wyszukiwania: 12.04.2024

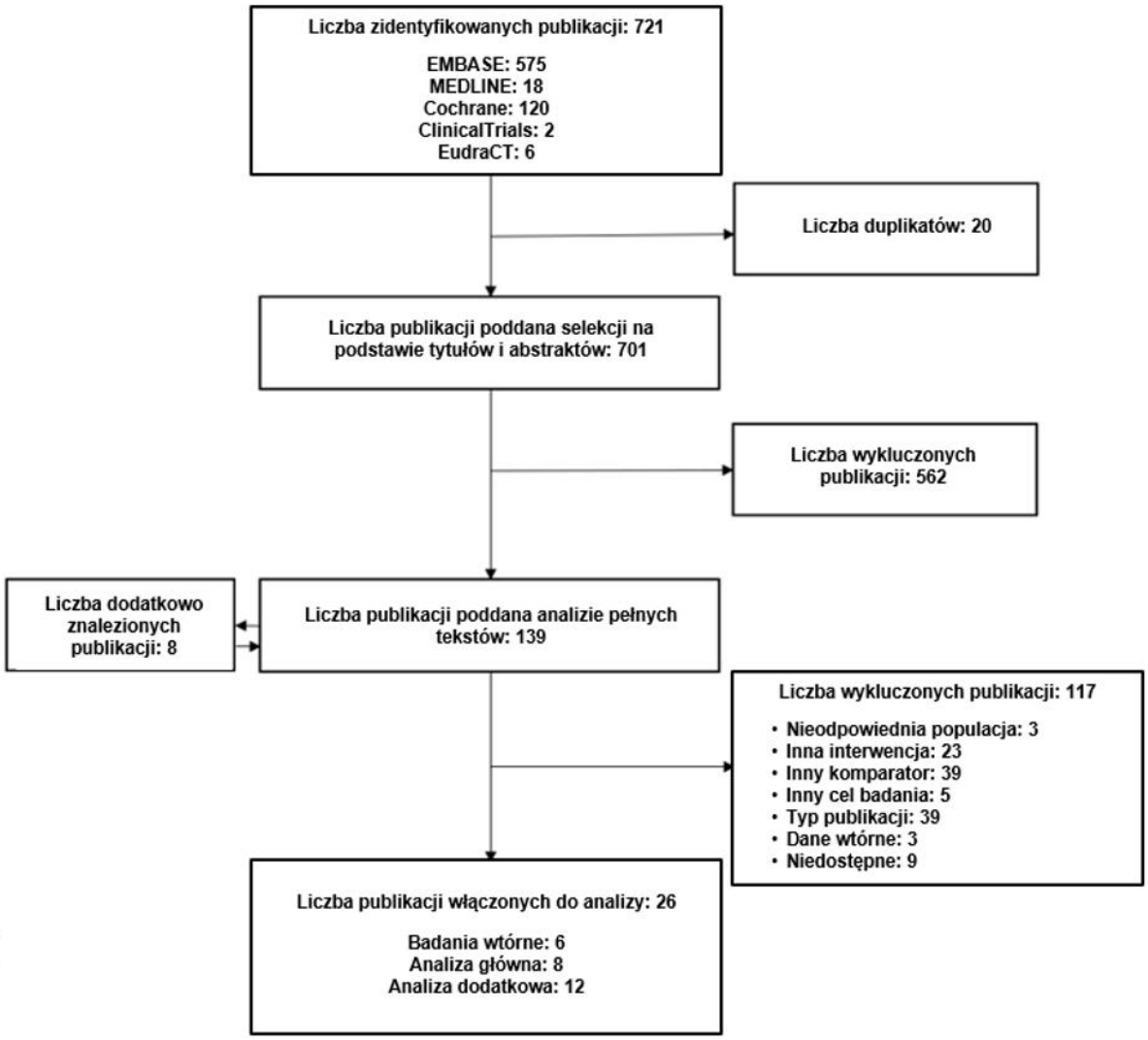
Tabela 65. Strategia wyszukiwania – EU Clinical Trials Register (clinicaltrialsregister.eu) – badania pierwotne

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba rekordów
1	(Lonsurf OR trifluridine) AND bevacizumab I Adult, Elderly I Completed I Trials with results	6
	aktualizacja wyszukiwania: 0 nowych rekordów	

Data wyszukiwania: 06.02.2024, aktualizacja wyszukiwania: 12.04.2024

12.2. Diagram wyszukiwania publikacji – PRISMA

Rysunek 14. Diagram wyszukiwania publikacji PRISMA



PRISMA - *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses.*

12.3. Formularze ekstrakcji danych

Tabela 66. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych

Badanie (autor, rok)	Kraj	Sponsor	Cel badania	Typ badania	Metodyka	Data rekrutacji	Liczebność populacji	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Interwencja	Komparator	Punkty końcowe	Inne

Tabela 67. Charakterystyka pacjentów – formularz ekstrakcji danych

Badanie (autor, rok)	Interwencja	Liczba pacjentów	Wiek	Płeć	Inne

Tabela 68. Charakterystyka interwencji – formularz ekstrakcji danych

Badanie (autor, rok)	Interwencja	Dawkowanie, sposób podania	Inne

Tabela 69. Wyniki badania – punkty końcowe dychotomiczne

Badanie (autor, rok)	Interwencja	Liczba pacjentów	Punkt końcowy	Definicja	Okres obserwacji	N	n	%	Miara efektu	Istotność statystyczna	Inne

Tabela 70. Wyniki badania – punkty końcowe ciągłe

Badanie (autor, rok)	Interwencja	Liczba pacjentów	Punkt końcowy	Definicja	Okres obserwacji	Wyjściowa wartość parametru	Końcowa wartość parametru	Zmiana względem wartości wyjściowej	Istotność statystyczna	Inne

12.4. Ocena wiarygodności badań

12.4.1. Kwestionariusze do oceny

Badania wtórne - kwestionariusz AMSTAR 2

Tabela 71. Skala AMSTAR 2 – kwestionariusz

Pytanie	Ocena
1. Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia	• Tak • Nie • Niejasne • Nie dotyczy
2. Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia przeglądu	
3. Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do przeglądu	
4. Przeprowadzenie wyszukiwania badań w sposób wyczerpujący	
5. Selekcja publikacji przez min. 2 analityków	
6. Ekstrakcja badań przez min. 2 analityków	
7. Zamieszczenie listy publikacji wykluczonych podczas selekcji pełnych tekstów wraz podaniem powodu wykluczenia	
8. Wyczerpująca charakterystyka włączonych badań	
9. Zastosowanie prawidłowych narzędzi oceny ryzyka błędu systematycznego we włączonych badaniach	
10. Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych	
11. Poprawna metodyka przeprowadzenia metaanalizy	
12. Ocena wpływu wiarygodności włączonych badań na wyniki metaanaliz/innego typu syntezy danych	
13. Uwzględnienie wiarygodności pojedynczych włączonych badań w interpretacji/dyskusji wyników przeglądu	
14. Wyjaśnienie/dyskusja obserwowanej heterogeniczności wyników	
15. Ocena błędu publikacji (przegląd z syntezą ilościowa) i jego wpływu na wyniki przeglądu	
16. Oświadczenie o konflikcie interesów/przedstawienie źródła finansowania przeglądu	
Jakość przeglądu	• Wysoka • Umiarkowana • Niska • Krytycznie niska

Pogrubioną czcionką zaznaczono domeny krytyczne

AMSTAR – Narzędzie do Oceny Przeglądów Systematycznych (ang. *Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*); PICOS - Schemat oceny badań klinicznych: Populacja, Interwencja, Komparatory, Punkty końcowe, Typ badań (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study*).

Badania pierwotne (RCT) – narzędzie Cochrane Collaboration

Tabela 72. Narzędzie *Cochrane Collaboration* (RoB 2) do oceny wiarygodności badań RCT

Pytanie	Odpowiedź
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	T/PT/PN/N/BI
1.2 Czy sekwencja alokacji byłą utajona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	T/PT/PN/N/BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	T/PT/PN/N/BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie/ Wysokie/ Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	
2.1 Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	T/PT/PN/N/BI
2.2 Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencję były świadome, która z interwencji byłą przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	T/PT/PN/N/BI
2.3 Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 byłą T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	ND/T/PT/PN/N/BI
2.4 Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND/T/PT/PN/N/BI
2.5 Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od wspomnianej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND/T/PT/PN/N/BI
2.6 Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	T/PT/PN/N/BI
2.7 Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND/T/PT/PN/N/BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie/ Wysokie/ Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	
3.1 Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	T/PT/PN/N/BI
3.2 Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1 była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND/T/PT/PN/N/BI
3.3 Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2 była N/PN/BI: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND/T/PT/PN/N/BI
3.4 Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3 była N/PN/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości	ND/T/PT/PN/N/BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie/ Wysokie/ Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	
4.1 Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	T/PT/PN/N/BI
4.2 Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	T/PT/PN/N/BI
4.3 Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1 i 4.2 była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND/T/PT/PN/N/BI
4.4 Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3 była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND/T/PT/PN/N/BI
4.5 Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4 była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND/T/PT/PN/N/BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie/ Wysokie/ Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	

Pytanie	Odpowiedź
5.1 Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?	T/PT/PN/N/BI
5.2 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	T/PT/PN/N/BI
5.3 Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny był wyselekcjonowany na podstawie wyników z wielu możliwych analiz danych?	T/PT/PN/N/BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie/ Wysokie/ Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie/ Wysokie/ Pewne zastrzeżenia	

Kolorem zielonym zaznaczono opcję korzystną, **kolorem czerwonym** opcję niekorzystną.

BI – brak informacji; N – nie; ND – nie dotyczy; PN – prawdopodobnie nie; PT – prawdopodobnie tak; T- tak.

12.4.2. Wyniki oceny wiarygodności badań

Badania wtórne

Tabela 73. Wyniki oceny wiarygodności badań wtórnych wg narzędzia AMSTAR 2

Pytanie	Gao, 2023	Chen, 2021	Yoshino, 2023	Liu, 2021	Ge, 2022	Shitara, 2024
1. Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia przeglądu	**NIE**	**NIE**	**NIE**	**TAK**	**NIE**	**TAK**
3. Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do przeglądu	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE
4. Przeprowadzenie wyszukiwania badań w sposób wyczerpujący	**TAK**	**TAK**	**TAK**	**TAK**	**TAK**	**TAK**
5. Selekcja publikacji przez min. 2 analityków	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
6. Ekstrakcja badań przez min. 2 analityków	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
7. Zamieszczenie listy publikacji wykluczonych podczas selekcji pełnych tekstów wraz podaniem powodu wykluczenia	**NIE**	**NIE**	**NIE**	**NIE**	**NIE**	**NIE**
8. Wyczerpująca charakterystyka włączonych badań	TAK	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK
9. Zastosowanie prawidłowych narzędzi oceny ryzyka błędu systematycznego we włączonych badaniach	**TAK**	**TAK**	**TAK**	**TAK**	**TAK**	**TAK**

Pytanie	Gao, 2023	Chen, 2021	Yoshino, 2023	Liu, 2021	Ge, 2022	Shitara, 2024
10. Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Poprawna metodyka przeprowadzenia metaanalizy	**TAK**	**TAK**	**TAK**	**TAK**	**TAK**	**TAK**
12. Ocena wpływu wiarygodności włączonych badań na wyniki metaanaliz/innego typu syntezy danych	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	nie dotyczy
13. Uwzględnienie wiarygodności pojedynczych włączonych badań w interpretacji/dyskusji wyników przeglądu	**NIE**	**NIE**	**NIE**	**NIE**	**NIE**	**nie dotyczy**
14. Wyjaśnienie/dyskusja obserwowanej heterogeniczności wyników	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
15. Ocena błędu publikacji (przegląd z syntezą ilościowa) i jego wpływu na wyniki przeglądu	**TAK**	**TAK**	**TAK**	**TAK**	**TAK**	**nie dotyczy**
16. Oświadczenie o konflikcie interesów/przedstawienie źródła finansowania przeglądu	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**	**Niska**

Pogrubioną czcionką zaznaczono domeny o krytycznym znaczeniu

Badania pierwotne (RCT) – narzędzie Cochrane Collaboration

Tabela 74. Skrócona ocena wiarygodności badania randomizowanego SUNLIGHT wg narzędzia RoB 2 *Cochrane Collaboration*

Pytanie	Odpowiedź
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	
Ocena ryzyka błędu	Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	
Ocena ryzyka błędu	Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	
Ocena ryzyka błędu	Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	
Ocena ryzyka błędu	Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	
Ocena ryzyka błędu	Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia	

12.5. Charakterystyka punktów końcowych

Tabela 75. Definicje punktów końcowych w badaniu SUNLIGHT

Punkt końcowy	Definicja
Pierwszorzędowy	
OS Całkowite przeżycie	Czas, jaki upłynął od daty randomizacji do daty śmierci z dowolnej przyczyny. Ramy czasowe: około 12 miesięcy.
Drugorzędowe	
PFS Przeżycie wolne od progresji	Czas, jaki upłynął pomiędzy randomizacją a datą progresji nowotworu, potwierdzoną radiologicznie przez badacza (zgodnie z RECIST wersja 1.1) lub datą śmierci z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Ramy czasowe: około 12 miesięcy.
ORR Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie	Odsetek pacjentów z obiektywnymi dowodami całkowitej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR) zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1 i na podstawie oceny guza dokonanej przez badacza; CR – zniknięcie wszystkich zmian chorobowych (zaatakowane węzły chłonne muszą mieć poniżej 10 mm szerokości); PR – co najmniej 30% zmniejszenie sumy średnic zmian chorobowych w stosunku do ich rozmiarów wyjściowych; Ocena guza przeprowadzana na początku badania, a następnie co dwa cykle - od pierwszego dnia pierwszego cyklu do progresji radiologicznej lub do zakończenia badania. Ramy czasowe: około 12 miesięcy.
DCR Współczynnik kontroli choroby	Odsetek pacjentów z obiektywnymi dowodami CR lub PR lub stabilnej choroby (SD) zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1 i na podstawie oceny guza dokonanej przez badacza SD – zmniejszenie zmian nowotworowych niewystarczające, aby zakwalifikować się do częściowej odpowiedzi na leczenie (PR), ani wystarczający wzrost, aby się zakwalifikować do progresji choroby (PD), przyjmując jako odniesienie najmniejszą sumę średnic podczas badania. Ramy czasowe: około 12 miesięcy.
Bezpieczeństwo i tolerancja terapii	Zdarzenia niepożądane (AE) ocenione na podstawie skali *National Cancer Institute* (NCI) *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) wersja 5.0. (1=łagodne; 2=umiarkowane; 3=ciężkie; 4=zagrażające życiu; 5=śmierć). Bezpieczeństwo i tolerancję oceniano na podstawie częstości występowania działań niepożądanych, badań laboratoryjnych (hematologicznych, biochemia, krzepnięcie i analiza moczu), badanie fizykalne i ECOG PS, parametry życiowe (ciśnienie krwi, tętno, temperatura i masa ciała), EKG parametry i czas do pogorszenia PS ECOG do ≥2 od randomizacji. Ramy czasowe: około 12 miesięcy.
QoL Jakość życia	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w kwestionariuszu jakości życia Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (EORTC QLQ-C30) oraz EuroQol EQ-5D. Ocena przeprowadzana na początku badania, raz na cykl oraz podczas wizyty odstawiennej. Ramy czasowe: około 12 miesięcy.

AE – działania niepożądane; CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; EORCT – Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka; ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); OS – całkowite przeżycie (ang. *overall survival*), PFS

– przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*), PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); QoL – jakość życia (ang. *Quality of life*).

13. Bibliografia

Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345).
3. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. PLoS Med. 2021;18(3):e1003583. Published 2021 Mar 29. doi:10.1371/journal.pmed.1003583
4. Higgins J, Thomas J. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.4, 2023. https://training.cochrane.org/handbook/current Data dostępu: 03.01.2024
5. EconMed Europe. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. 2024
6. Charakterystyka produktu leczniczego Lonsurf® https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information_pl.pdf Data dostępu: 05.02.2024
7. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358: j4008.

Badania wtórne włączone do analizy klinicznej

8. Gao L, Tang L, Hu Z, Peng J, Li X, Liu B. Comparison of the efficacy and safety of third-line treatments for metastatic colorectal cancer: a systematic review and network meta-analysis. Front Oncol. 2023;13:1269203. Published 2023 Sep 21. doi:10.3389/fonc.2023.1269203
9. Chen X, Qiu H, Chen Y, et al. A Comparison of Bevacizumab Plus TAS-102 and TAS-102 Monotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol. 2021;11:690515. Published 2021 Nov 18. doi:10.3389/fonc.2021.690515
10. Yoshino T. et al. Trifluridine/tipiracil with or without bevacizumab in metastatic colorectal cancer: results of a systematic review and meta-analysis. Ther Adv Med Oncol 2023, Vol. 15: 1–14 DOI: 10.1177/17588359221146137
11. Liu CJ, Hu T, Shao P, Chu WY, Cao Y, Zhang F. TAS-102 Monotherapy and Combination Therapy with Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer. Gastroenterol Res Pract. 2021;2021:4014601. Published 2021 Dec 20. doi:10.1155/2021/4014601
12. Ge, Dongying et al. "The efficacy and safety of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab compared with trifluridine/tipiracil monotherapy for metastatic colorectal cancer: A meta-analysis." Digital Medicine (2022): n. pag.
13. Shitara K, Falcone A, Fakih MG, et al. Efficacy and Safety of Trifluridine/Tipiracil-Containing Combinations in Colorectal Cancer and Other Advanced Solid Tumors: A Systematic Review. Oncologist. Published online February 16, 2024. doi:10.1093/oncolo/oyae007

14. Doing Meta-Analysis in R. Harrer M., Ebert DD. https://dmetar.protectlab.org/reference/sucra.html Data dostępu: 05.02.2024

Badania pierwotne włączone do analizy głównej

15. ClinicalTrials.gov. Phase III Study of Trifluridine/Tipiracil With and Without Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer Patients (SUNLIGHT) https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04737187?term=2020-001976-14&draw=2&rank=1 Data dostępu: 08.02.2024
16. ClinicalTrialRegister.eu. An open-label, randomised, phase III study comparing trifluridine/tipiracil in combination with bevacizumab to trifluridine/tipiracil monotherapy in patients with refractory metastatic colorectal cancer (SUNLIGHT study) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001976-14/results Data dostępu: 08.02.2024
17. Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trial protocol. Trifluridine–tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2023;388:1657-67. DOI: 10.1056/NEJMoa2214963
18. Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2023;388(18):1657-1667. doi:10.1056/NEJMoa2214963
19. Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Health-related quality of life associated with trifluridine/tipiracil in combination with bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer: An analysis of the phase 3 SUNLIGHT trial. Annals of Oncology Volume 34, Supplement 1, S184, June 2023
20. Tabernero J. Prager GW, Fakih M, et al. Effect of KRASG12 mutations on overall survival in patients with refractory metastatic colorectal cancer: A post-hoc analysis of the phase III SUNLIGHT trial. Annals of Oncology Volume 34, Supplement 2, 2023
21. Tabernero J. Phase 3 Randomized SUNLIGHT Study: Trifluridine/Tipiracil + Bevacizumab for 3L Treatment of Refractory mCRC. ASCO GI 2023 Conference Coverage. https://www.vumedi.com/video/phase-3-randomized-sunlight-study-trifluridinetipiracil-bevacizumab-for-3l-treatment-of-refractory-m/ Data dostępu: 28.02.2024
22. Taieb J, Prager GW, Fakih M, Ciardello F, Van Cutsem E, Elez E. et al., Efficacy and safety of trifluridine/tipiracil in combination with bevacizumab in older and younger patients with refractory metastatic colorectal cancer: A subgroup analysis of the phase 3 SUNLIGHT trial.. JCO 42, 111-111(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.111

Badania pierwotne włączone do analizy dodatkowej

23. ClinicalTrialRegister.eu. Lonsurf - RII Lonsurf (TAS-102) with or without bevacizumab in patients with chemo-refractory metastatic colorectal cancer. A randomized phase II study https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-005241-23/results Data dostępu: 08.02.2024
24. Pfeiffer P, Yilmaz M, Möller S, et al. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020;21(3):412-420. doi:10.1016/S1470-2045(19)30827-7
25. Pfeiffer P, Winther S. Yilmaz M, Updated survival analysis of the Danish randomized study comparing trifluridine/tipiracil with or without bevacizumab in patients with chemo-refractory metastatic colorectal cancer Annals of Oncology Volume 31, Supplement 3, 2020
26. Pfeiffer P, Winther S. Möller S, et al. Neutropenia and survival outcomes in metastatic colorectal cancer patients treated with trifluridine/tipiracil plus bevazicumab: Final analysis from a Danish randomised study. Annals of Oncology Volume 34, Supplement S1, 2023

27. Pfeiffer P. Yilmaz M, Moller S. et al. Bevacizumab improves efficacy of trifluridine/tipiracil (TAS-102) in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: a Danish randomized trial. Annals of Oncology Volume 30, Supplement 4, October 2019

Dowody z praktyki klinicznej

28. Kagawa Y, Shinozaki E, Okude R, Tone T, Kunitomi Y, Nakashima M. Real-world evidence of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer using an administrative claims database in Japan. ESMO Open. 2023;8(4):101614. doi:10.1016/j.esmoop.2023.101614
29. Chida K, Kotani D, Nakamura Y, et al. Efficacy and safety of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab and trifluridine/tipiracil or regorafenib monotherapy for chemorefractory metastatic colorectal cancer: a retrospective study. Ther Adv Med Oncol. 2021;13:17588359211009143. Published 2021 Apr 20. doi:10.1177/17588359211009143
30. Nose Y, Kagawa Y, Hata T, et al. Neutropenia is an indicator of outcomes in metastatic colorectal cancer patients treated with FTD/TPI plus bevacizumab: a retrospective study. Cancer Chemother Pharmacol. 2020;86(3):427-433. doi:10.1007/s00280-020-04129-6
31. Shibutani M, Nagahara H, Fukuoka T, et al. Combining Bevacizumab With Trifluridine/Thymidine Phosphorylase Inhibitor Improves the Survival Outcomes Regardless of the Usage History of Bevacizumab in Front-line Treatment of Patients With Metastatic Colorectal Cancer. Anticancer Res. 2020;40(7):4157-4163. doi:10.21873/anticanres.14415
32. Fujii H, Matsuhashi N, Kitahora M, et al. Bevacizumab in Combination with TAS-102 Improves Clinical Outcomes in Patients with Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Study. Oncologist. 2020;25(3):e469-e476. doi:10.1634/theoncologist.2019-0541
33. Kotani D, Kuboki Y, Horasawa S, et al. Retrospective cohort study of trifluridine/tipiracil (TAS-102) plus bevacizumab versus trifluridine/tipiracil monotherapy for metastatic colorectal cancer. BMC Cancer. 2019;19(1):1253. Published 2019 Dec 27. doi:10.1186/s12885-019-6475-6
34. Nie C, Xu W, Chen B, et al. An Exploration of Trifluridine/Tipiracil Monotherapy and in Combination With Bevacizumab or Immune Checkpoint Inhibitors for Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Real-World Study. Clin Colorectal Cancer. 2023;22(1):76-84. doi:10.1016/j.clcc.2022.11.005

Poszerzona ocena bezpieczeństwa, dyskusja, ograniczenia, inne

35. Servier, Data on File. SUNLIGHT Clinical Study Report
36. EconMed Europe. Analiza Ekonomiczna dla produktu leczniczego Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. 2024
37. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 November 27, 2017. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, National Institutes of Health, National Cancer Institute https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf Data dostępu: 06.02.2024
38. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-meeting-19-22-june-2023_en.pdf Data dostępu: 08.02.2024
39. Food and Drug Administration. https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-trifluridine-and-tipiracil-bevacizumab-previously-treated-metastatic-colorectal-cancer Data dostępu: 08.02.2024

40. Tabernero J, Taieb J, Prager GW, et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab for third-line management of metastatic colorectal cancer: SUNLIGHT study design. Future Oncol. 2021;17(16):1977-1985. doi:10.2217/fon-2020-1238
41. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Komunikat do Pracowników Ochrony Zdrowia dotyczący przypadków martwiczego zapalenia powięzi zgłaszanych w związku z zastosowaniem leku Avastin. 15 maja 2013. https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Avastin_necrotising_fasciitis_DHPC_FINAL.pdf Data dostępu: 27.02.2024
42. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Ważna informacja dotycząca przypadków martwicy kości szczęki/żuchwy u pacjentów z chorobą nowotworową leczonych bewacyzumabem (Avastin) oraz otrzymujących równocześnie lub uprzednio bisfosfoniany (30.11.2010) https://www.urpl.gov.pl/pl/wa%C5%BCna-informacja-dotycz%C4%85ca-przypadk%C3%B3w-martwicy-ko%C5%9Bci-szcz%C4%99ki%C5%BCuchwy-u-pacjent%C3%B3w-z-chorob%C4%85-nowotworow%C4%85 Data dostępu: 27.02.2024
43. Food and Drug Administration https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/125085lbl.pdf Data dostępu: 27.02.2024
44. World Health Organization. Vigiaccess, database of potential side effects of medicinal products. https://www.vigiaccess.org/ Data dostępu: 04.03.2024
45. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Lonsurf. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information_pl.pdf Data dostępu: 05.03.2024
46. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Avastin https://www.ema.europa.eu/pl/documents/overview/avastin-epar-summary-public_pl.pdf Data dostępu: 05.03.2024
47. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2014;371(17):1609-1618. doi:10.1056/NEJMoa1403108
48. Voutsadakis IA. A Systematic Review and Meta-Analysis of Trifluridine/Tipiracil plus Bevacizumab for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Evidence from Real-World Series. Curr Oncol. 2023 May 24;30(6):5227-5239. doi: 10.3390/curroncol30060397. PMID: 37366880; PMCID: PMC10297708.
49. AOTMiT. Zmiany w opisie programu lekowego i załącznika do CTH kompleksowa rearanżacja zapisów PL B.4 rozszerzenie wskazań dla bewacyzumabu w leczeniu RJG Opracowanie nr OT.422.0.9.2023, OT.422.0.10.2023. Warszawa, lipiec 2023.
50. Koper A, Wileński S, Śledzińska P, Bebyn M, Koper K. Prognostic factors in refractory metastatic colorectal cancer patients treated with Trifluridine/Tipiracil. J Cancer Res Clin Oncol. 2023 Sep;149(12):10867-10877.

Publikacje wykluczone na etapie selekcji pełnych tekstów

Populacja

51. Makiyama A. Oki E. Miyamoto Y. et al. Bevacizumab plus trifluridine/tipiracil in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (KSCC 1602): Asingle-arm, phase II study. Annals of Oncology Volume 30 | Supplement 5 | October 2019
52. Pfeiffer P. Yilmaz M. Nordsmark M. et al. Trifluridine/tipiracil (TAS-102) with or without bevacizumab in patients with pretreated metastatic esophago-gastric adenocarcinoma (mEGA): A Danish randomized trial (LonGas). Annals of Oncology Volume 33 | Supplement S4 | 2022

53. Doleschal B, Taghizadeh H, Lentner T, et al. Bevacizumab mitigates codon-specific effects of trifluridine/tipiracil on efficacy outcome parameters in metastatic colorectal cancer. ESMO Open. 2023;8(6):102064. doi:10.1016/j.esmoop.2023.102064

Interwencja

54. Ang CS. et al., Real-world experience on the efficacy and tolerability of biweekly trifluridine/tipiracil with or without bevacizumab in metastatic colorectal cancer. JCO 40, 3584-3584(2022). DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.3584
55. Ishizaki T, Mazaki J, Enomoto M, et al. Prospective Multicenter Phase II Study of Biweekly TAS-102 and Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer. Anticancer Res 2021; 41: 2157-2163. DOI: 10.21873/anticanres.14988.
56. Kagawa Y et al. Phase Ib/II study of biweekly TAS-102 with bevacizumab combination for patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (BiTS study): Phase Ib results 10.1093/annonc/mdy431.021. Annals of Oncology Volume 29 | Supplement 9 | November 2018
57. Satake H, Kato T, Oba K, et al. Phase Ib/II Study of Biweekly TAS-102 in Combination with Bevacizumab for Patients with Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Therapies (BiTS Study). Oncologist. 2020;25(12):e1855-e1863. doi:10.1634/theoncologist.2020-0643
58. Taniguchi H. Narita Y. Kadowaki S. et al. A phase Ib study of irinotecan, bevacizumab and biweekly TAS-102 in Japanese patients with metastatic colorectal cancer refractory to fluoropyrimidine and oxaliplation (MODURATE). Annals of oncology Volume 27 | Supplement 9 | December 2016
59. Taniguchi H, Yamazaki K, Masuishi T, et al. Bevacizumab, Irinotecan, and Biweekly Trifluridine/Tipiracil for Metastatic Colorectal Cancer: MODURATE, a Phase Ib Study. Oncologist. 2023;28(11):e1108-e1113. doi:10.1093/oncolo/oyad143
60. Yamazaki K. Satake H. Takashima A. et al. Randomized phase III study of bi-weekly trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) plus bevacizumab (BEV) vs. FTD/TPI for chemorefractory metastatic colorectal cancer (mCRC): ROBiTS/JCOG2014. Annals of oncology Volume 33 | Supplement S7 | 2022
61. Yamazaki K. Taniguchi H. et al. Bevacizumab, irinotecan and biweekly trifluridine/tipiracil for pretreated metastatic colorectal cancer: MODURATE, a phase Ib study. Annals of oncology Volume 33 | Supplement S4 | 2022
62. Yoshida Y. Yamada T. Matsuoka H. et al. Biweekly TAS-102 and bevacizumab as a third-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: A phase II multicenter clinical trial (TAS-CC4 study). Annals of oncology Volume 30 | Supplement 5 | October 2019
63. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2015;372(20):1909-1919. doi:10.1056/NEJMoa1414325
64. Mayer RJ, Hochster HS, Cohen SJ, Winkler R, Makris L, Grothey A. Safety of trifluridine/tipiracil in an open-label expanded-access program in elderly and younger patients with metastatic colorectal cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2018;82(6):961-969. doi:10.1007/s00280-018-3686-5
65. Mota JM, Fonseca LG, Braghiroli MI, Hoff P.M.Review on TAS-102 development and its use for metastatic colorectal cancer.Critical Reviews in Oncology and Hematology http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.05.015
66. Sur D, Lungulescu C, Spînu Ș, et al. Trifluridine/tipiracil as a therapeutic option in real life setting of metastatic colorectal cancer: An efficacy and safety analysis. Front Pharmacol. 2022;13:1041927. Published 2022 Oct 13. doi:10.3389/fphar.2022.1041927

67. Van Cutsem E, Hochster H, Shitara K, et al. Pooled safety analysis from phase III studies of trifluridine/tipiracil in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer and metastatic colorectal cancer. ESMO Open. 2022;7(6):100633. doi:10.1016/j.esmoop.2022.100633
68. Xu J, Kim TW, Shen L, et al. Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) Monotherapy in Asian Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The TERRA Study. J Clin Oncol. 2018;36(4):350-358. doi:10.1200/JCO.2017.74.3245
69. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012;13(10):993-1001. doi:10.1016/S1470-2045(12)70345-5
70. Amonkar M. Frederickson AM. Aksomaityte A. et al. Systematic Literature Review (SLR) And Meta-Analysis (MA) Of Clinical Outcomes For Second-Line And Higher Targeted Therapies For Advanced Colorectal Cancer (aCRC). Value In Health - December 2022
71. Hamers PAH, Vink GR, Elferink MAG, et al. Quality of Life and Survival of Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated With Trifluridine-Tipiracil (QUALITAS). Clin Colorectal Cancer. 2022;21(2):154-166. doi:10.1016/j.clcc.2022.03.002
72. Koper A, Wileński S, Śledzińska P, Bebyn M, Koper K. Prognostic factors in refractory metastatic colorectal cancer patients treated with Trifluridine/Tipiracil. J Cancer Res Clin Oncol. 2023;149(12):10867-10877. doi:10.1007/s00432-023-04909-6
73. Kröning H, Göhler T, Decker T, et al. Effectiveness, safety and quality of life of trifluridine/tipiracil in pretreated patients with metastatic colorectal cancer: Real-world data from the noninterventional TACTIC study in Germany. Int J Cancer. 2023;153(6):1227-1240. doi:10.1002/ijc.34603
74. Shinozaki K, Yamada T, Nasu J, et al. A phase II study of FOLFOXIRI plus bevacizumab as initial chemotherapy for patients with untreated metastatic colorectal cancer: TRICC1414 (BeTRI). Int J Clin Oncol. 2021;26(2):399-408. doi:10.1007/s10147-020-01811-w
75. Petrelli F, Perego G, Ghidini A, et al. A systematic review of salvage therapies in refractory metastatic colorectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2020;35(5):783-794. doi:10.1007/s00384-020-03571-5
76. Ota T, Tsukuda H, Hasegawa Y, Miyatake N, Suzumura T, Fukuoka M. Treatment of TAS-102 in patients with metastatic colorectal cancer. Annals of oncology Volume 27 | Supplement 7 | 2016. DOI:https://doi.org/10.1093/annonc/mdw524.009

Komparator

77. Nevala-Plagemann C, Sama S, Ying J, et al. A Real-World Comparison of Regorafenib and Trifluridine/Tipiracil in Refractory Metastatic Colorectal Cancer in the United States. J Natl Compr Canc Netw. 2023;21(3):257-264. doi:10.6004/jnccn.2022.7082
78. Masuishi T. et al., Exploratory analysis of baseline tumor burden in the TRUSTY study: A randomized phase 2/3 study of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab versus irinotecan and fluoropyrimidine plus bevacizumab as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer.. JCO 40, 87-87(2022).
79. DOI:10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.087
80. Salem ME. et al., An open-label, multi-center, phase 2 study of switch maintenance with TAS-102 plus bevacizumab following oxaliplatin or irinotecan-based fluoropyrimidine-containing induction chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: ALEXANDRIA study.. JCO 34, TPS3624-TPS3624(2016).
81. DOI:10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.TPS3624

82. Kamiyama H. Yoshida Y. Yoshida H. et al. The combination of TAS-102 and bevacizumab as the third line chemotherapy for metastatic colorectal cancer (TAS-CC3 Study). Annals of oncology Volume 29 | Supplement 8 | 2018
83. Kamiimabeppu D, Osumi H, Shinozaki E, et al. Effect of neutropenia on survival outcomes of patients with metastatic colorectal cancer receiving trifluridine/tipiracil plus bevacizumab. Oncol Lett. 2021;22(5):783. doi:10.3892/ol.2021.13044
84. Watanabe D. Fujii H. Ohata K. et al. Prognostic impact of severe neutropenia in colorectal cancer patients treated with TAS-102 and bevacizumab, addressing immortal-time bias. BMC Cancer (2023) 23:1078 https://doi.org/10.1186/s12885-023-11618-3
85. Takahashi T, Yamazaki K, Oki E, et al. Phase II study of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab by RAS mutation status in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: JFMC51-1702-C7. ESMO Open. 2021;6(2):100093. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100093
86. Kazama K. Nakamura M. Tanaka R. et al. JFMC51-1702-C7: Phase II study investigating efficacy and safety of trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) plus bevacizumab (BEV) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) refractory or intolerant to standard chemotherapies. Annals of oncology Volume 30 | Supplement 5 | 2019
87. Nishina T. Kuboki Y. Shinozaki E. et al. A multicenter phase I/II study of TAS-102 with bevacizumab for metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (C-TASK FORCE). Annals of Oncology 26 (Supplement 4): iv101–iv107, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv234.16
88. Kuboki Y. Nishina T. Shinozaki E. et al. Final survival results of a multicenter phase I/II study of TAS-102 with bevacizumab for mCRC (C-TASK FORCE). Annals of oncology Volume 27 | Supplement 7 | 2016
89. Kuboki Y, Nishina T, Shinozaki E, et al. TAS-102 plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (C-TASK FORCE): an investigator-initiated, open-label, single-arm, multicentre, phase 1/2 study. Lancet Oncol. 2017;18(9):1172-1181. doi:10.1016/S1470-2045(17)30425-4
90. Yoshino T. Kuboki Y. Nishina T. et al. Final survival results of a multicenter phase I/II study of TAS-102 with bevacizumab for metastatic colorectal cancer patients refractory to standard therapies (C-TASK FORCE). Annals of Oncology 27 (Supplement 2): ii102–ii117, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw200.1
91. Hisamatsu A. Ikusue T. Toshima H. et al. Retrospective study of TAS-102 plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer in salvage therapy. Annals of oncology Volume 30 | Supplement 4 | July
92. Varghese AM, Cardin DB, Hersch J, et al. Phase I Study of Trifluridine/Tipiracil Plus Irinotecan and Bevacizumab in Advanced Gastrointestinal Tumors. Clin Cancer Res. 2020;26(7):1555-1562. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-2743
93. Van Cutsem E, Danielewicz I, Saunders MP, et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab in patients with untreated metastatic colorectal cancer ineligible for intensive therapy: the randomized TASCO1 study. Ann Oncol. 2020;31(9):1160-1168. doi:10.1016/j.annonc.2020.05.024
94. Calvo Ferrandiz A. Dahan L. Hollebecque A. et al. Safety run-in evaluation of the phase I trial of trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) in combination with oxaliplatin and a monoclonal antibody (bevacizumab or nivolumab) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). Annals of oncology Volume 29 | Supplement 8 | October 2018
95. Kito Y, Kawakami H, Mitani S, et al. Trifluridine/Tipiracil Plus Bevacizumab for Vulnerable Patients With Pretreated Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Study (WJOG14520G). Oncologist. Published online November 10, 2023. doi:10.1093/oncolo/oyad296

96. Arrichiello G, Perrone A, Napolitano S, et al. Real-World Activity and Safety of Trifluridine-Tipiracil Plus Bevacizumab Therapy in Patients with Refractory Metastatic Colorectal Cancer. Target Oncol. 2022;17(6):635-642. doi:10.1007/s11523-022-00916-8
97. Martínez Lago N. Alonso de Castro B. Varela Ponte R. et al. Real-world efficacy and safety of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies. Annals of oncology Volume 32 | Supplement S3 | 2021
98. Miano S. Francini G. Petrioli R. et al. TAS-102 with bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer. Real life study. Tumori Journal 106(2S). B - Gastrointestinal (Colorectal) Cancers
99. Signorelli C, Calegari MA, Basso M, et al. Treatment Settings and Outcomes with Regorafenib and Trifluridine/Tipiracil at Third-Line Treatment and beyond in Metastatic Colorectal Cancer: A Real-World Multicenter Retrospective Study. Curr Oncol. 2023;30(6):5456-5469. Published 2023 Jun 4. doi:10.3390/curroncol30060413
100. Patier I. et al. Efficacy And Safety Of Trifluridine/Tipiracil In Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Real World Data. Eur J Hosp Pharm 2021: 28(Supl 1):A1-A184
101. Alghamdi M, Bazarbashi S, Mahrous M, et al. Outcomes of Patients with Metastatic Colorectal Cancer Treated with Trifluridine/Tipiracil beyond the Second Line: A Multicenter Retrospective Study from Saudi Arabia. J Oncol. 2022;2022:3796783. Published 2022 Sep 12. doi:10.1155/2022/3796783
102. Chan BM, Hochster HS, Lenz HJ. The safety and efficacy of trifluridine-tipiracil for metastatic colorectal cancer: A pharmacy perspective. Am J Health Syst Pharm. 2019;76(6):339-348. doi:10.1093/ajhp/zxy006
103. Chen J, Wang J, Lin H, Peng Y. Comparison of Regorafenib, Fruquintinib, and TAS-102 in Previously Treated Patients with Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Five Clinical Trials. Med Sci Monit. 2019;25:9179-9191. Published 2019 Dec 2. doi:10.12659/MSM.918411
104. Kuboki Y. Yoshino K. Yamazaki K. et al. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Phase II Study of TAS-102 (A) Plus Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo (P) Plus BSC in Patients (pts) With Chemotherapy-refractory Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). Oral poster S392.
105. Yamazaki K. Yoshino T. Mizunuma N. et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase II Study Of Tas-102 Plus Best Supportive Care (Bsc) (A) Versus Placebo Plus Bsc (P) In Patients (Pts) With Chemotherapy-Refractory Metastatic Colorectal Cancer (mCRC)
106. Conti M, Bolzacchini E, Luchena G, et al. Tas-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Multicenter Retrospective Cohort Study. Cancers (Basel). 2023;15(13):3465. Published 2023 Jul 2. doi:10.3390/cancers15133465
107. Kuboki Y, Terazawa T, Masuishi T, et al. Trifluridine/tipiracil+bevacizumab (BEV) vs. fluoropyrimidine-irinotecan+BEV as second-line therapy for metastatic colorectal cancer: a randomised noninferiority trial. Br J Cancer. 2023;128(10):1897-1905. doi:10.1038/s41416-023-02212-2
108. Lesniewski-Kmak K. Moiseenko V. Saunders M. et al. Phase II study evaluating trifluridine/tipiracil + bevacizumab and capecitabine + bevacizumab in first-line unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients who are non-eligible for intensive therapy (TASCO1): Results of the primary analysis. Annals of Oncology Volume 29 | Supplement 5 | 2018
109. Van Cutsem E, Danielewicz I, Saunders MP, et al. First-line trifluridine/tipiracil + bevacizumab in patients with unresectable metastatic colorectal cancer: final survival analysis in the TASCO1 study. Br J Cancer. 2022;126(11):1548-1554. doi:10.1038/s41416-022-01737-2
110. Samawi HH, Brezden-Masley C, Afzal AR, Cheung WY, Dolley A. Real-world use of trifluridine/tipiracil for patients with metastatic colorectal cancer in Canada. Curr Oncol. 2019;26(5):319-329. doi:10.3747/co.26.5107

111. Sommerhäuser G, Kurreck A, Stintzing S, et al. Study protocol of the FIRE-8 (AIO-KRK/YMO-0519) trial: a prospective, randomized, open-label, multicenter phase II trial investigating the efficacy of trifluridine/tipiracil plus panitumumab versus trifluridine/tipiracil plus bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. BMC Cancer. 2022;22(1):820. Published 2022 Jul 27. doi:10.1186/s12885-022-09892-8
112. Yoshino T, Oki E, Nozawa H, et al. Rationale and design of the TRUSTY study: a randomised, multicentre, open-label phase II/III study of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab versus irinotecan, fluoropyrimidine plus bevacizumab as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer progressive during or following first-line oxaliplatin-based chemotherapy. ESMO Open. 2018;3(5):e000411. Published 2018 Aug 16. doi:10.1136/esmoopen-2018-000411
113. André T, Saunders M, Kanehisa A, et al. First-line trifluridine/tipiracil plus bevacizumab for unresectable metastatic colorectal cancer: SOLSTICE study design. Future Oncol. 2020;16(4):21-29. doi:10.2217/fon-2019-0786
114. André T, Saunders M, Kanehisa A, et al. SOLSTICE, a phase III, randomized, open label study of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab (bev) versus capecitabine1bev for the 1L treatment of patients with unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) who are not candidates for intensive therapy
115. Oki E, Makiyama A, Miyamoto Y, et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab as a first-line treatment for elderly patients with metastatic colorectal cancer (KSCC1602): A multicenter phase II trial [published correction appears in Cancer Med. 2021 Jun;10(11):3836]. Cancer Med. 2021;10(2):454-461. doi:10.1002/cam4.3618
116. Martínez-Lago, N., Chucla, T.C., De Castro, B.A. et al. Efficacy, safety and prognostic factors in patients with refractory metastatic colorectal cancer treated with trifluridine/tipiracil plus bevacizumab in a real-world setting. Sci Rep 12, 14612 (2022). https://doi.org/10.1038/s41598-022-18871-9

Punkty końcowe

117. Bekaii-Saab T. Ahn D. Yuan C. et al. Sequential treatment with regorafenib (REG) and trifluridine/tipiracil (TAS) +/- bevacizumab (Bev) in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC) in community clinical practice in the USA. Annals of oncology Volume 34 | Supplement S2 | October 2023
118. Tamaki S, Ishikawa H, Suzuki K, et al. Prophylactic use of pegfilgrastim enables the management of severe neutropenia without dose delays in patients with metastatic colorectal cancer treated with TAS-102 plus bevacizumab. Mol Clin Oncol. 2022;16(5):103. doi:10.3892/mco.2022.2536
119. Matsuhashi N, Takahashi T, Fujii H, et al. Combination chemotherapy with TAS-102 plus bevacizumab in salvage-line treatment of metastatic colorectal cancer: A single-center, retrospective study examining the prognostic value of the modified Glasgow Prognostic Score in salvage-line therapy of metastatic colorectal cancer. Mol Clin Oncol. 2019;11(4):390-396. doi:10.3892/mco.2019.1899
120. Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Effect of prior use of anti-VEGF agents on overall survival in patients with refractory metastatic colorectal cancer: A post-hoc analysis of the phase III SUNLIGHT trial. Annals of Oncology, Volume 34, Supplement 2, VII75, S439-S440, October 2023
121. Fakih M, Prager G, Taieb J, Calleja E, Liu M, Amellal N, Tabernero J. Relationship between fluoropyrimidine (FPD) exposure and outcomes in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) with or without bevacizumab (BEV) in the phase 3 SUNLIGHT trial.. JCO 42, 114-114(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.114

Typ badania/publikacji

122. Ciombor KK, Bekaii-Saab T. A Comprehensive Review of Sequencing and Combination Strategies of Targeted Agents in Metastatic Colorectal Cancer. October 2017The Oncologist 23(1):theoncologist.2017-0203. DOI:10.1634/theoncologist.2017-0203
123. Yoshino T. et al., Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab (FTD/TPI + BEV) and trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) monotherapy in metastatic colorectal cancer (mCRC): Results of a meta-analysis.. JCO 40, 3568-3568(2022). DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.3568
124. Makiyama A, Yamaga S, Hirano G et al. A retrospective study to compare TAS-102 with TAS-102+BV in advanced colorectal cancer refractory to standard therapy. Annals of Oncology, Volume 29, Supplement 7, VII75, October 2018
125. Li R, Zhou HJ, Zeng DY et al. Efficacy and safety of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab versus trifluridine/tipiracil monotherapy for refractory metastatic colorectal cancer: A retrospective study. Journal of Clinical Oncology. Volume 41, Number 16_suppl June 2023
126. Kotani D, Kuboki Y, Yasuda K. et al. Safety and efficacy of trifluridine/tipiracil (TAS-102) plus bevacizumab in clinical practice for patients with refractory metastatic colorectal cancer. Abstracts | Gastrointestinal Tumours, Colorectal| Volume 29, Supplement 9, Ix34, November 2018
127. Sugrue D. Gordon J. Nassar A. et al. Overall survival and treatment patterns in patients with metastatic colorectal cancer (CRC): A retrospective chart review. Annals of oncology Volume 33 | Supplement S4 | 2022
128. Bordonaro R, Calvo A, Auriemma A, et al. Trifluridine/tipiracil in combination with oxaliplatin and either bevacizumab or nivolumab in metastatic colorectal cancer: a dose-expansion, phase I study. ESMO Open. 2021;6(5):100270. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100270
129. Ridolfi C. Tamburini E. Rudnas B. et al. Trifluridine tipiracil (TAS 102) in patients with stage IV pretreated colorectal neoplasm: an experience from Rimini City Hospital. Annals of oncology Volume 28 | Supplement 3 | 2017
130. Martinez-Lago NP, Alonso de Castro B, Reboredo Rendo C, et al. Effect of Tabernero's prognostic subgroups or development of neutropenia on survival outcomes of patients with refractory metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with trifluridine/tipiracil plus bevacizumab (TASBEV) in real-world practice.
131. Tabernero J, Taieb J, Prager GW, et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab for third-line management of metastatic colorectal cancer: SUNLIGHT study design. Future Oncol. 2021;17(16):1977-1985. doi:10.2217/fon-2020-1238
132. Ramirez P. Martinez MJ. Quilez A. et al. Poster (Board 033) Trifluridine-Tipiracil in elderly patients with advanced colorectal cancer. European Journal of Oncology Pharmacy (2018) 1:2
133. Strickler JH, Hsu LI, Wright P, et al. Real-World Treatment Patterns in Patients With HER2-Amplified Metastatic Colorectal Cancer: A Clinical-Genomic Database Study. J Natl Compr Canc Netw. 2023;21(8):805-812.e1. doi:10.6004/jnccn.2023.7022
134. Zeineddine FA, Zeineddine MA, Yousef A, et al. Survival improvement for patients with metastatic colorectal cancer over twenty years. NPJ Precis Oncol. 2023;7(1):16. Published 2023 Feb 13. doi:10.1038/s41698-023-00353-4
135. Cho SK, Bekaii-Saab T, Kavati A, Babajanyan S, Hocum B, Barzi A. Value-Based Analysis of Therapies in Refractory Metastatic Colorectal Cancer in US. Clin Colorectal Cancer. 2022;21(4):277-284. doi:10.1016/j.clcc.2022.09.003
136. Inci K, Nilsson B, Ny L, et al. Targeted Therapy in the Palliative Setting of Colorectal Cancer-Survival and Medical Costs. Cancers (Basel). 2023;15(11):3022. Published 2023 Jun 1. doi:10.3390/cancers15113022

137. Giuliani J. Trifluridine/Tipiracil in Combination with Bevacizumab in First-Line for Metastatic Colorectal Cancer: A Way Forward. A Point of View Based on Cost-Effectiveness. Clin Colorectal Cancer. 2022;21(2):e145-e147. doi:10.1016/j.clcc.2021.11.012
138. Menezes M. Araújo J. Fonseca F. P-295 Retrospective cohort study of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab versus trifluridine/tipiracil monotherapy for metastatic colorectal cancer: A real-world data from 4 hospitals in Portugal. Annals of Oncology. Volume 34, Supplement 1, S119-S120, June 2023
139. Roque R. Coelho A. Brasil S. et al.P-301 Benefit of adding bevacizumab to trifluridine/tipiracil in different prognostic groups of metastatic colorectal cancer: A Portuguese exploratory analysis. Annals of Oncology. Volume 34, Supplement 1, S121-S122, June 2023
140. Barone C, Bartolomeo MD, Lonardi S, et al. Appropriateness of trifluridine/tipiracil in the clinical practice of third-line therapy in metastatic colorectal cancer. Future Oncol. 2021;17(14):1749-1759. doi:10.2217/fon-2020-1181
141. Cremolini C, Rossini D, Martinelli E, et al. Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) in Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Multicenter Register in the Frame of the Italian Compassionate Use Program. Oncologist. 2018;23(10):1178-1187. doi:10.1634/theoncologist.2017-0573
142. Kish T, Uppal P. Trifluridine/Tipiracil (Lonsurf) for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. P T. 2016;41(5):314-325.
143. Lin YL, Liu KL, Lin BR. Trifluridine/tipiracil in combination with local therapy may be a favorable option for refractory metastatic colorectal cancer patients: A case report. Medicine (Baltimore). 2020;99(43):e22780. doi:10.1097/MD.0000000000022780
144. Ikoma N, Raghav K, Chang G. An Update on Randomized Clinical Trials in Metastatic Colorectal Carcinoma. Surg Oncol Clin N Am. 2017;26(4):667-687. doi:10.1016/j.soc.2017.05.007
145. Medici B, Riccò B, Caffari E, et al. Early Onset Metastatic Colorectal Cancer: Current Insights and Clinical Management of a Rising Condition. Cancers (Basel). 2023;15(13):3509. Published 2023 Jul 5. doi:10.3390/cancers15133509
146. Mody K, Bekaii-Saab T. Clinical Trials and Progress in Metastatic Colon Cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2018;27(2):349-365. doi:10.1016/j.soc.2017.11.008
147. Sánchez-Gundín J, Fernández-Carballido AM, Martínez-Valdivieso L, Barreda-Hernández D, Torres-Suárez AI. New Trends in the Therapeutic Approach to Metastatic Colorectal Cancer. Int J Med Sci. 2018;15(7):659-665. Published 2018 Apr 3. doi:10.7150/ijms.24453
148. Tang YL, Li DD, Duan JY, Sheng LM, Wang X. Resistance to targeted therapy in metastatic colorectal cancer: Current status and new developments. World J Gastroenterol. 2023;29(6):926-948. doi:10.3748/wjg.v29.i6.926
149. Aparicio T, Canouï-Poitrine F, Caillet P, et al. Treatment guidelines of metastatic colorectal cancer in older patients from the French Society of Geriatric Oncology (SoFOG). Dig Liver Dis. 2020;52(5):493-505. doi:10.1016/j.dld.2019.12.145
150. Arnold D, Prager GW, Quintela A, et al. Beyond second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review. Ann Oncol. 2018;29(4):835-856. doi:10.1093/annonc/mdy038
151. Chiorean EG, Nandakumar G, Fadelu T, et al. Treatment of Patients With Late-Stage Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. JCO Glob Oncol. 2020;6:414-438. doi:10.1200/JGO.19.00367
152. Price TJ, Segelov E, Burge M, et al. Current opinion on optimal treatment for colorectal cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2013;13(5):597-611. doi:10.1586/era.13.37
153. Peeters M, Cervantes A, Moreno Vera S, Taieb J. Trifluridine/tipiracil: an emerging strategy for the management of gastrointestinal cancers. Future Oncol. 2018;14(16):1629-1645. doi:10.2217/fon-2018-0147

154. Falcone A, Ohtsu A, Van Cutsem E, et al. Integrated safety summary for trifluridine/tipiracil (TAS-102). Anticancer Drugs. 2018;29(1):89-96. doi:10.1097/CAD.0000000000000554
155. Novillo A, Gaibar M, Romero-Lorca A, et al. Efficacy of bevacizumab-containing chemotherapy in metastatic colorectal cancer and CXCL5 expression: Six case reports. World J Gastroenterol. 2020;26(16):1979-1986. doi:10.3748/wjg.v26.i16.1979
156. Martínez Lago N. Reboredo Rendo C. Calleja Chucla T. et al. Frequency and management of trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) + bevacizumab (BEV)-associated neutropenia in patients with refractory metastatic colorectal cancer (mCRC) in real-world practice. Annals of oncology Volume 34 | Supplement S1 | 2023
157. Kawazoe A. Shitara K. (2020): Trifluridine/Tipiracil for theTreatment of Metastatic Gastric Cancer, Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, DOI:10.1080/17474124.2020.1715209
158. Yeku OO, Longo DL. Combination Therapy, Including Bevacizumab, for Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2023;388(18):1711-1714. doi:10.1056/NEJMe2300385
159. Kagawa Y, Nose Y, Hata T eta al. Safety and efficacy of trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) plus bevacizumab in clinical practice for patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: A retrospective comparative study. Journal of Clinical Oncology Volume 38, Number 4_suppl February 2020
160. Lago NM, Gonzalez B, Martin EG, Fernandez Montes A, Cousillas Castiñeira A. et al. Real-world effectiveness and safety of trifluridine-tipiracil (FTD/TPI) and bevacizumab (BEV) in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC): The BeTAS trial.. JCO 42, 51-51(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.5

Dane wtórne

161. Pfeiffer P. et al., Randomized study evaluating trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus + trifluridine/tipiracil + bevacizumab as last-line therapy in patients with chemorefractory unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC).. JCO 37, 637-637(2019). DOI:10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.637
162. Qvortrup C. Yilmaz M. Moller S. et al. Early response evaluation and CEA response in patients treated in a Danish randomized study comparing trifluridine/tipiracil (TAS-102) with or without bevazicumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer (mCRC). Annals of Oncology Volume 30, Supplement 5, October 2019
163. Modest DP, Tabernero J, Prager G, Fakih M, Ciardiello F, et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab for third-line treatment of refractory metastatic colorectal cancer: the phase 3 randomized SUNLIGHT study. Oncology research and treatment, 2023, 46, 157-158 | added to CENTRAL: 31 December 2023 | 2023 Issue 12 https://doi.org/10.1159/000533576

Niedostępne

164. Amonkar MM, Abderhalden LA, Frederickson AM, Aksomaityte A, Lang BM, Leconte P, Zhang I. Clinical outcomes of chemotherapy-based therapies for previously treated advanced colorectal cancer: a systematic literature review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis. 2023 Jan 11;38(1):10. doi: 10.1007/s00384-022-04301-9. PMID: 36630020.
165. Sidaway, P. SUNLIGHT illuminates the activity of bevacizumab. Nat Rev Clin Oncol 20, 504 (2023). https://doi.org/10.1038/s41571-023-00784-9
166. André T, Falcone A, Shparyk Y, Moiseenko F, Polo-Marques E, Csöszi T, Campos-Bragagnoli A, Liposits G, Chmielowska E, Aubel P, Martín L, Fougeray R, Amellal N, Saunders MP. Trifluridine-tipiracil plus bevacizumab versus capecitabine plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer

ineligible for intensive therapy (SOLSTICE): a randomised, open-label phase 3 study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023 Feb;8(2):133-144. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00334-X. Epub 2022 Dec 2. PMID: 36470291.

167. Beukers K, Voorn MJJ, Trepels R, van de Wouw Y, Vogelaar J, Havermans RC, Janssen-Heijnen MLG. Associations between outcome variables of nutritional screening methods and systemic treatment tolerance in patients with colorectal cancer: A systematic review. J Geriatr Oncol. 2022 Nov;13(8):1092-1102. doi: 10.1016/j.jgo.2022.06.010. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35803879.
168. Meyer HJ, Strobel A, Wienke A, Surov A. Prognostic Role of Low-Skeletal Muscle Mass on Staging Computed Tomography in Metastasized Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Colorectal Cancer. 2022 Sep;21(3):e213-e225. doi: 10.1016/j.clcc.2022.03.005. Epub 2022 Jun 3. PMID: 35792019.
169. Rossini D, Germani MM, Lonardi S, Pietrantonio F, Dell'Aquila E, Borelli B, Allegrini G, Maddalena G, Randon G, Marmorino F, Zaniboni A, Buonadonna A, Boccaccino A, Conca V, Antoniotti C, Passardi A, Masi G, Cremolini C. Treatments after second progression in metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of the TRIBE and TRIBE2 studies. Eur J Cancer. 2022 Jul;170:64-72. doi: 10.1016/j.ejca.2022.04.019. Epub 2022 May 17. PMID: 35594613.
170. Alabraba E, Gomez D; Nottingham HPB Surgery Group. Systematic Review of Treatments for Colorectal Metastases in Elderly Patients to Guide Surveillance Cessation Following Hepatic Resection for Colorectal Liver Metastases. Am J Clin Oncol. 2021 May 1;44(5):210-223. doi: 10.1097/COC.0000000000000803. PMID: 33710135.
171. Temraz S, Mukherji D, Nassar F, Moukalled N, Shamseddine A. Treatment sequencing of metastatic colorectal cancer based on primary tumor location. Semin Oncol. 2021 Apr;48(2):119-129. doi: 10.1053/j.seminoncol.2021.05.001. Epub 2021 Jun 2. PMID: 34120762.
172. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. JAMA. 2021 Feb 16;325(7):669-685. doi: 10.1001/jama.2021.0106. PMID: 33591350.

14. Spis tabel i rysunków

Tabele

Tabela 1. Kryteria włączenia badań do przeglądu systematycznego wg schematu PICOS [5] 15

Tabela 2.Zestawienie metodologii badań RWD włączonych do analizy dodatkowej 19

Tabela 3. Badania wtórne dotyczące wyników leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego 21

Tabela 4. Podsumowująca charakterystyka badań wtórnych włączonych do analizy [8-12] 22

Tabela 5. Wyniki SUCRA oraz miejsca w rankingu uzyskane przez terapie T/T + BEW oraz T/T [8] 25

Tabela 6. Udział poszczególnych zdarzeń niepożądanych wywołanych przez terapię T/T oraz T/T + BEW we wszystkich zdarzeniach niepożądanych stwierdzonych u pacjentów całej metaanalizy [8] 27

Tabela 7. Wynik analizy sieciowej porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia za pomocą T/T + BEW oraz monoterapii T/T [8] 27

Tabela 8. Zestawienie wyników HR dotyczących skuteczności leczenia skojarzonego za pomocą T/T + BEW oraz monoterapii T/T [9] 28

Tabela 9. Zestawienie wyników ilorazu szans dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia po zastosowaniu leczenia skojarzonego za pomocą T/T + BEW oraz monoterapii T/T [9] 29

Tabela 10. Wyniki metaanalizy wyników skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej T/T + BEW oraz monoterapii T/T [10] 30

Tabela 11. Skuteczność względna terapii skojarzonej T/T + BEW oraz monoterapii T/T w zakresie ORR i DCR [10] 31

Tabela 12. Skuteczność względna terapii skojarzonej T/T + BEW oraz monoterapii T/T w zakresie redukcji progresji choroby i ryzyka śmierci [10] 32

Tabela 13. Skuteczność leczenia poszczególnymi terapiami uzyskana w metaanalizie badań bez próby kontrolnej [11] 33

Tabela 14. Bezpieczeństwo leczenia poszczególnymi terapiami uzyskane w metaanalizie badań bez próby kontrolnej 33

Tabela 15. Skuteczność leczenia poszczególnymi terapiami uzyskana w metaanalizie badań z próbą kontrolną [11] 33

Tabela 16. Bezpieczeństwo leczenia poszczególnymi terapiami uzyskane w metaanalizie badań z próbą kontrolną 34

Tabela 17. Zestawienie parametrów dotyczących przeżycia [12] 34

Tabela 18. Współczynnik kontroli choroby w populacji ogólnej pacjentów [12] 35

Tabela 19. Zdarzenia niepożądane wśród pacjentów leczonych terapią skojarzoną i monoterapią [12] 35

Tabela 20. Zestawienie publikacji włączonych do analizy głównej 37

Tabela 21. Analiza główna – badanie Wyniki wyszukiwania w rejestrze badań klinicznych *ClinicalTrials.gov* i *European Clinical Trials Database* 40

Tabela 22. Metodyka badania SUNLIGHT [17,18] 42

Tabela 23. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu SUNLIGHT [17,18] 44

Tabela 24. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów [18] 45

Tabela 25. Charakterystyka interwencji w badaniu SUNLIGHT [17] 46

Tabela 26. Wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego – mediana OS [18] 47

Tabela 27. Sześcio- i dwunastomiesięczny OS osiągnięty przez uczestników badania SUNLIGHT [18] 49

Tabela 28. Przeżycie całkowite (OS) – wyniki analizy ekonomicznej uzyskane w procesie modelowania .. 51

Tabela 29. Porównanie długości przeżycia całkowitego w ogólnej populacji uczestników badania SUNLIGHT w zależności od statusu mutacji w genie $KRAS^{G12}$ [20] 52

Tabela 30. Mediana przeżycia ogólnego uczestników badania SUNLIGHT w zależności od statusu mutacji w genie $KRAS^{G12}$ oraz od rodzaju przydzielonej terapii [20] 52

Tabela 31. Współczynnik ryzyka dotyczący przeżycia całkowitego w subpopulacjach pacjentów będących w różnym wieku [22] 52

Tabela 32. Wyniki drugorzędowego punktu końcowego – mediana PFS [18] 53

Tabela 33. Sześcio- i dwunastomiesięczny PFS osiągnięty przez uczestników badania SUNLIGHT [18] 55

Tabela 34. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) – wyniki analizy ekonomicznej uzyskane w procesie modelowania 57

Tabela 35. Wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacjach pacjentów będących w różnym wieku [22] 57

Tabela 36. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie otrzymany w poszczególnych grupach pacjentów [18] 58

Tabela 37. Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w dowolnym stopniu u co najmniej 10% uczestników grupy interwencji z badania SUNLIGHT [18] 58

Tabela 38. Poważne zdarzenia niepożądane zanotowane u uczestników badania SUNLIGHT [18] 59

Tabela 39. Zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa pacjentów w badaniu SUNLIGHT [18] 60

Tabela 40. Wyniki dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych w subpopulacjach pacjentów będących w różnym wieku [22] 60

Tabela 41. Mediana czasu do pogorszenia stanu sprawności pacjenta w badaniu SUNLIGHT [18] 60

Tabela 42. Wyniki dotyczące tempa pogarszania się stanu sprawności w subpopulacjach pacjentów będących w różnym wieku [22] 61

Tabela 43. Jakość życia zależna od stanu zdrowia oceniana wśród uczestników badania SUNLIGHT [19] 62

Tabela 44. Przyczyny i odsetki utraconych pacjentów w badaniu SUNLIGHT [17] 62

Tabela 45. Charakterystyka badania EudraCT Number: 2016-005241-23 [23] 63

Tabela 46. Wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego – mediana PFS [24,26] 65

Tabela 47. Wyniki drugorzędowego punktu końcowego – mediana OS [24,26] 66

Tabela 48. Przeżycie całkowite wśród pacjentów z ramienia interwencji w zależności od rozwoju neutropenii 68

Tabela 49. Przeżycie całkowite wśród pacjentów z ramienia komparatora w zależności od wybranych czynników dodatkowych 69

Tabela 50. Zdarzenia niepożądane zaobserwowane u uczestników badania duńskiego [24] 69

Tabela 51. Poważne zdarzenia niepożądane zanotowane u uczestników badania duńskiego [24] 69

Tabela 52. Długość terapii i powody dyskontynuacji wśród uczestników badania duńskiego [24] 70

Tabela 53. Charakterystyka badań dostarczających danych RWD z praktyki klinicznej opartej na T/T + BEW 71

Tabela 54. Zestawienie wyników OS w zidentyfikowanych badaniach RWD 75

Tabela 55. Przeżycie całkowite w zależności od rozwoju u pacjenta silnej neutropenii [30] 76

Tabela 56. Zestawienie wyników PFS w zidentyfikowanych badaniach RWD 76

Tabela 57. Zestawienie wyników ORR i DCR w zidentyfikowanych badaniach RWD 76

Tabela 58. Zestawienie wyników dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów zidentyfikowanych badań RWD 77

Tabela 59. Działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO [44] 79

Tabela 60. Najważniejsze środki ostrożności zawarte w ChPL interwencji i komparatora 80

Tabela 61. Strategia wyszukiwania – MEDLINE (*via* Ovid) – badania pierwotne i wtórne 89

Tabela 62. Strategia wyszukiwania – EMBASE (*via* PubMed) – badania pierwotne i wtórne 89

Tabela 63. Strategia wyszukiwania – Cochrane Library (*via* Wiley) – badania pierwotne i wtórne 90

Tabela 64. Strategia wyszukiwania – ClinicalTrials.gov (clinicaltrials.gov) – badania pierwotne 91

Tabela 65. Strategia wyszukiwania – EU Clinical Trials Register (clinicaltrialsregister.eu) – badania pierwotne .. 91

Tabela 66. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych 93

Tabela 67. Charakterystyka pacjentów – formularz ekstrakcji danych 93

Tabela 68. Charakterystyka interwencji – formularz ekstrakcji danych 93

Tabela 69. Wyniki badania – punkty końcowe dychotomiczne 93

Tabela 70. Wyniki badania – punkty końcowe ciągłe 93

Tabela 71. Skala AMSTAR 2 – kwestionariusz 94

Tabela 72. Narzędzie *Cochrane Collaboration* (RoB 2) do oceny wiarygodności badań RCT 95

Tabela 73. Wyniki oceny wiarygodności badań wtórnych wg narzędzia AMSTAR 2 96

Tabela 74. Skrócona ocena wiarygodności badania randomizowanego SUNLIGHT wg narzędzia RoB 2 *Cochrane Collaboration* 97

Tabela 75. Definicje punktów końcowych w badaniu SUNLIGHT 98

Rysunki

Rysunek 1. Mediany OS osiągane u pacjentów pochodzących z badań zawartych w przeglądzie [13] 36

Rysunek 2. Mediany PFS osiągane u pacjentów pochodzących z badań zawartych w przeglądzie [13] 36

Rysunek 3. Plan badania klinicznego SUNLIGTH [17] 41

Rysunek 4. Przeżycie całkowite (OS) w podziale na podgrupy [18] 48

Rysunek 5. Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego uczestników badania SUNLIGHT w zależności od wcześniejszego stosowania przez nich bewacyzumabu [35] 49

Rysunek 6. Przeżycie pacjentów na osi czasu [18] 50

Rysunek 7. Czas bez progresji choroby (PFS) w podziale na podgrupy [18] 54

Rysunek 8. Wyniki dotyczące przeżycia bez progresji choroby u uczestników badania SUNLIGHT w zależności od wcześniejszego stosowania przez nich bewacyzumabu [35] 55

Rysunek 9. Przedstawienie PFS na osi czasu [18] 56

Rysunek 10. Przedstawienie PFS na osi czasu [24] 65

Rysunek 11. Czas bez progresji choroby (PFS) w podziale na podgrupy [24] 66

Rysunek 12. Przedstawienie OS na osi czasu [24] 67

Rysunek 13. Przeżycie całkowite (OS) w podziale na podgrupy [24] 68

Rysunek 14. Diagram wyszukiwania publikacji PRISMA 91