



# **Zaltrap<sup>®</sup> (aflibercept)**

*w skojarzeniu z FOLFIRI w leczeniu chorych  
z przerzutowym rakiem jelita grubego i odbytnicy,  
po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatynę*

***Analiza kliniczna***

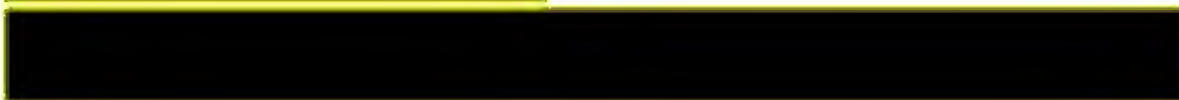
**Wersja 1.0**

**Kraków 2013**

Wykonawca:



Autorzy:



Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Sanofi-Aventis Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 28 listopada 2013 r.

## Spis treści

<b>Zgodność raportu z minimalnymi wymaganiami</b> .....	<b>7</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>11</b>
<b>Wykaz skrótów</b> .....	<b>17</b>
<b>1. Analiza kliniczna</b> .....	<b>19</b>
1.1. Cel opracowania.....	20
1.2. Metodyka .....	20
1.2.1. Schemat PICO: .....	20
1.2.2. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	21
1.2.2.1. Źródła danych pierwotnych .....	21
1.2.2.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych .....	22
██████████ Strategia wyszukiwania badań ██████████ .....	23
1.2.2.2.2. Strategia wyszukiwania badań ██████████ .....	25
1.2.2.3. Aktualizacja wyszukiwania .....	28
1.2.2.4. Kryteria włączania i wykluczania pierwotnych badań klinicznych .....	28
1.2.2.5. Źródła danych wtórnych .....	29
1.2.2.6. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych.....	30
1.2.2.7. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych.....	30
1.2.3. Ocena bezpieczeństwa .....	30
1.2.4. Analiza jakościowa i ilościowa wyników .....	30
1.2.5. Ocena wiarygodności źródeł danych.....	31
1.2.6. Analiza statystyczna .....	31
1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	34
1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	35
██████████ ██████████ .....	39
1.5.1. Opis metodyki włączonych badań.....	39
1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji.....	42
1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	42
1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	43
1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	46
1.5.4. Skuteczność kliniczna .....	48
██████████ ██████████ .....	48
██████████ ██████████ .....	54

[REDACTED]	58
1.5.5. Bezpieczeństwo.....	59
[REDACTED]	59
[REDACTED]	61
[REDACTED]	62
[REDACTED]	67
1.6. Aflibercept – badania bez randomizacji i grupy kontrolnej.....	70
1.6.1. Opis metodyki włączonych badań.....	70
1.6.2. Charakterystyka włączonej populacji.....	70
[REDACTED]	70
1.6.2.2. Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	72
1.6.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	73
1.6.4. Skuteczność kliniczna .....	74
1.6.5. Bezpieczeństwo.....	74
[REDACTED]	75
[REDACTED]	75
[REDACTED]	77
[REDACTED]	78
[REDACTED]	80
[REDACTED]	86
1.7.4. Zakres przeprowadzonych analiz .....	88
[REDACTED]	89
[REDACTED]	89
[REDACTED]	91
[REDACTED]	93
[REDACTED]	94
[REDACTED]	96
1.8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Zaltrap® .....	101
1.9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji UPRL, EMA oraz FDA .....	111
1.10. Badania w toku .....	113
1.11. Wyniki .....	115
1.12. Dyskusja .....	124

1.13.	Ograniczenia przeprowadzonej analizy .....	129
1.14.	Wnioski końcowe .....	131
<b>2.</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>132</b>
<b>3.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>136</b>
■	■ .....	137
3.1.1.	Opis metodyki włączonych badań.....	137
3.1.2.	Charakterystyka włączonej populacji.....	138
3.1.2.1.	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	138
3.1.2.2.	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	139
3.1.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji 140	
3.1.4.	Skuteczność kliniczna .....	141
■	■ .....	141
■	■ .....	142
■	■ .....	142
3.1.5.	Bezpieczeństwo.....	143
■	■ .....	149
3.3.	Opis skal wykorzystanych w raporcie .....	150
3.3.1.	ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) 150	
3.3.2.	Ocena sprawności – skala ECOG/WHO/Zubroda .....	150
3.3.3.	Skala Jadad .....	150
3.3.4.	Skala NICE.....	151
3.3.5.	Kategorie odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST.....	151
3.4.	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa .....	153
■	■ .....	153
■	■ .....	154
3.5.	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń.....	155
■	■ .....	155
■	■ .....	155
3.6.	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń – aktualizacja wyszukiwania.....	161
3.7.	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie pełnych tekstów .....	162
3.8.	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	163

█	█	.....	163
█	█	.....	165
3.9.	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu.....		168
3.10.	Formularz ekstrakcji danych .....		183
3.11.	Wkład autorów w opracowanie raportu .....		184
3.12.	Spis tabel.....		185
3.13.	Spis wykresów.....		188

## Zgodność raportu z minimalnymi wymaganiami

Wymagania dla analizy klinicznej	Odniesienie w raporcie
AKL zawiera dane aktualne na dzień złożenia wniosku	[Redacted]
AKL zawiera opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	[Redacted]
AKL zawiera opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	[Redacted]
AKL zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych	[Redacted]
AKL zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania	[Redacted] Kryteria włączenia i wykluczania pierwotnych badań klinicznych
AKL zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych w zakresie charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach	[Redacted] Kryteria włączenia i wykluczania pierwotnych badań klinicznych
AKL zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań	[Redacted] Kryteria włączenia i wykluczania pierwotnych badań klinicznych
AKL zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie metody badań	[Redacted] Kryteria włączenia i wykluczania pierwotnych badań klinicznych
AKL zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określone dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji	[Redacted]
Przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku	[Redacted]
Przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną	[Redacted]



Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną

[REDACTED]

Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria włączenia

[REDACTED]

Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych

[REDACTED]

Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu

[REDACTED]

Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania

[REDACTED]

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia wskazanie, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej:

- wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
- wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
- wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej

[REDACTED]

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

[REDACTED]



Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia opis procedury przypisania osób badanych do technologii

[Redacted text]

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia charakterystykę grupy osób badanych

[Redacted text]

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia charakterystykę procedur, którym zostały poddane osoby badane

[Redacted text]

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia wykaz wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu

[Redacted text]

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia informację na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem

[Redacted text]

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia wskazanie źródeł finansowania badania

[Redacted text]

Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej

[Redacted text]

Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration)

[Redacted text]

Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu

[Redacted text]

## Streszczenie

### Cel

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej afliberceptu (Zaltrap®) stosowanego w skojarzeniu z irynotekanem/5-fluorouracylem/kwasem folinowym (schemat chemioterapii FOLFIRI) u dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami (mCRC, z ang. *metastatic colorectal cancer*), w przypadku oporności lub progresji choroby po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatinę w I linii leczenia,

### Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wersja 2.1, Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins 2011)*.

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego. Ogółem, uwzględniono następujące kryteria wg schematu PICO:

- Populacja (P, z ang. *population*) – dorośli chorzy z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, w przypadku oporności lub progresji choroby po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatinę w I linii leczenia;
- Interwencja (I, z ang. *intervention*) – aflibercept stosowany w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI;

- Komparatory (C, z ang. *comparison*) –
- Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*) –

Do analizy skuteczności klinicznej zaplanowano włączenie poprawnie przeprowadzonych badań klinicznych z randomizacją, opublikowanych w postaci pełnych tekstów, porównujących aflibercept w skojarzeniu z FOLFIRI

Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej afliberceptu w leczeniu raka jelita grubego, zwłaszcza w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa, założono również włączenie badań klinicznych bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej), pragmatycznych, postmarketingowych oraz rejestrów chorych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną także streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania bez grup kontrolnych oraz opisy rejestrów chorych i analiz *postmarketingowych*. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

## Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Skuteczność kliniczna**

[Redacted text block]

**Bezpieczeństwo**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Zaltrap® (aflibercept) w skojarzeniu z FOLFIRI w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego i odbytnicy, po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatynę

## Wykaz skrótów

5-FU	fluorouracyl (z ang. <i>Fluorouracil</i> )
AEs	działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CBR	odpowiedź klinicznie istotna (z ang. <i>Clinical Benefit Rate</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
CR	odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Response</i> )
CrI	przedział wiarygodności (z ang. <i>Credible Interval</i> )
DCR	kontrola choroby (z ang. <i>Disease Control Rate</i> )
DLT	działania niepożądane ograniczające zwiększenie dawkowania leku (z ang. <i>Dose-Limiting Toxicities</i> )
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GGN	górną granicę normy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HRQoL	jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality Of Life</i> )
IQR	odstęp międzykwartyłowy (z ang. <i>Interquartile Range</i> )
IRI	irynotekan (z ang. <i>Irinotecan</i> )
IS	istotne statystycznie
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention-To-Treat</i> )
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
mc.	masa ciała
mCRC	rak jelita grubego i odbytnicy z przerzutami (z ang. <i>Metastatic Colorectal cancer</i> )
MD	choroba mierzalna (z ang. <i>Measurable Disease</i> )
mITT	zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention-To-Treat</i> )
MTC	metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Mixed Treatment Comparison</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNH	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed to Harm</i> )
NNT	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed to Treat</i> )
NS	nieistotne statystycznie
OR	iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i> )
ORR	częstość występowania odpowiedzi obiektywnej (z ang. <i>Overall Response Rate</i> )
OS	przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i> )
OXA	oksaliplatinę (z ang. <i>Oxaliplatin</i> )

pc.	powierzchnia ciała
pCR	całkowita remisja patologiczna (z ang. <i>Pathologic Complete Remission</i> )
PD	progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i> )
PFS	czas przeżycia wolny od progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comporator, Outcome</i> )
PR	odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i> )
PUO	Polska Unia Onkologii
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> )
RB	korzyść względna (z ang. <i>Relotive Benefit</i> )
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RR	ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )
SAEs	poważne działania niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )
SE	błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )
StD	stabilna choroba (z ang. <i>Stoble disease</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
USG	ultrasonografia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Orgonization</i> )
WMD	średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i> )
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (z ang. <i>Vascular Endotheliot Growth Factor</i> )

# Analiza kliniczna

Rozdział

I

## 1.1.Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest ocena efektywności klinicznej afliberceptu (preparat Zaltrap®) stosowanego w skojarzeniu z irynotekanem/5-fluorouracylem/kwasem folinowym (schemat chemioterapii FOLFIRI) u dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, w przypadku oporności lub progresji choroby po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatinę w I linii leczenia, [REDACTED]

## 1.2.Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), a także Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono nie tylko w poszczególnych rozdziałach, ale i w załączniku do niniejszego opracowania w postaci sumarycznej (rozdział 3.9).

### 1.2.1. Schemat PICO:

- Populacja (P, z ang. *population*) – dorośli chorzy z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, w przypadku oporności lub progresji choroby po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatinę w I linii leczenia;
- Interwencja (I, z ang. *intervention*) – aflibercept stosowany w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI;
- Komparatory (C, z ang. *comparison*) – [REDACTED]

Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*) –

## 1.2.2. Wyszukiwanie danych źródłowych

### 1.2.2.1. Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTM, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- *MEDLINE* przez *PubMed*,
- *EmBase* przez *Elsevier*,
- *The Cochran Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*.

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov; Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research*).

[Redacted text block]

*1.2.2.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne. [Redacted text]

[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted] Strategia wyszukiwania badań [Redacted]

Tabela 1. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	[Redacted]
2	[Redacted]
3	[Redacted]
4	[Redacted]
5	[Redacted]
6	[Redacted]
7	[Redacted]
8	[Redacted]
9	[Redacted]
10	[Redacted]
11	[Redacted]
12	[Redacted]
13	[Redacted]
14	[Redacted]
15	[Redacted]
16	[Redacted]
17	[Redacted]
18	[Redacted]
19	[Redacted]
20	[Redacted]
21	[Redacted]
22	[Redacted]
23	[Redacted]
24	[Redacted]
25	[Redacted]
26	[Redacted]
27	[Redacted]
28	[Redacted]
29	[Redacted]
30	[Redacted]

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*
1	[REDACTED]
2	[REDACTED]
3	[REDACTED]
4	[REDACTED]
5	[REDACTED]
6	[REDACTED]
7	[REDACTED]
8	[REDACTED]
9	[REDACTED]
10	[REDACTED]
11	[REDACTED]
12	[REDACTED]
13	[REDACTED]
14	[REDACTED]
15	[REDACTED]
16	[REDACTED]
17	[REDACTED]
18	[REDACTED]
19	[REDACTED]
20	[REDACTED]
21	[REDACTED]
22	[REDACTED]
23	[REDACTED]
24	[REDACTED]
25	[REDACTED]
26	[REDACTED]
27	[REDACTED]
28	[REDACTED]
29	[REDACTED]
30	[REDACTED]
31	[REDACTED]
32	[REDACTED]
33	[REDACTED]
34	[REDACTED]
35	[REDACTED]
36	[REDACTED]
37	[REDACTED]
38	[REDACTED]
39	[REDACTED]
40	[REDACTED]
41	[REDACTED]
42	[REDACTED]
43	[REDACTED]
44	[REDACTED]
45	[REDACTED]
46	[REDACTED]
47	[REDACTED]
48	[REDACTED]
49	[REDACTED]
50	[REDACTED]
51	[REDACTED]
52	[REDACTED]
53	[REDACTED]
54	[REDACTED]
55	[REDACTED]
56	[REDACTED]
57	[REDACTED]
58	[REDACTED]
59	[REDACTED]
60	[REDACTED]
61	[REDACTED]
62	[REDACTED]
63	[REDACTED]
64	[REDACTED]
65	[REDACTED]
66	[REDACTED]
67	[REDACTED]
68	[REDACTED]
69	[REDACTED]
70	[REDACTED]
71	[REDACTED]
72	[REDACTED]
73	[REDACTED]
74	[REDACTED]
75	[REDACTED]
76	[REDACTED]
77	[REDACTED]
78	[REDACTED]
79	[REDACTED]
80	[REDACTED]
81	[REDACTED]
82	[REDACTED]
83	[REDACTED]
84	[REDACTED]
85	[REDACTED]
86	[REDACTED]
87	[REDACTED]
88	[REDACTED]
89	[REDACTED]
90	[REDACTED]
91	[REDACTED]
92	[REDACTED]
93	[REDACTED]
94	[REDACTED]
95	[REDACTED]
96	[REDACTED]
97	[REDACTED]
98	[REDACTED]
99	[REDACTED]
100	[REDACTED]

Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy*
1	[REDACTED]
2	[REDACTED]

Nr	Kwerendy*
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	

[Redacted text block]

1.2.2.2.Strategia wyszukiwania badań [Redacted]

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	
2	
3	
4	
5	





### 1.2.2.3. Aktualizacja wyszukiwania

### 1.2.2.4. Kryteria włączania i wykluczania pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [redacted]. Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICO:

- Populacja (**P**, z ang. *population*) – dorośli chorzy z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, w przypadku oporności lub progresji choroby po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatinę w I linii leczenia;
- Interwencja (**I**, z ang. *intervention*) – aflibercept stosowany w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI;
- Komparatory (**C**, z ang. *comparison*) – [redacted]
- Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (**O**, z ang. *outcome*) – [redacted]

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników (rozdział 1.5.4).

[REDACTED]

[REDACTED] Włączano publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

#### 1.2.2.5. Źródła danych wtórnych

Przegląd danych źródłowych rozpoczęto od przeprowadzenia wyszukiwania wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTM:

- *Cochrane Library*,
  - *The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)*,
  - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)*,
  - *Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)*;
- *The Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
  - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*,
  - *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*,
  - *Health Technology Assessment (HTA) Database*,
  - *Ongoing Reviews Database*;



- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

#### 1.2.2.6. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

[REDACTED]

#### 1.2.2.7. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

#### 1.2.3. Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketin-gowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

#### 1.2.4. Analiza jakościowa i ilościowa wyników

[REDACTED]

[REDACTED] Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (GRADE 2008).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W przeprowadzonym wyszukiwaniu [REDACTED] zidentyfikowano [REDACTED]

[REDACTED] Poszukiwano przeglądów systematycznych oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania afliberceptu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI u chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego, po niepowodzeniu chemioterapii opartej na oksaliplatynie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku zastosowania podstawowej strategii wyszukiwania [REDACTED] w zalecanych bazach informacji medycznej uzyskano łącznie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

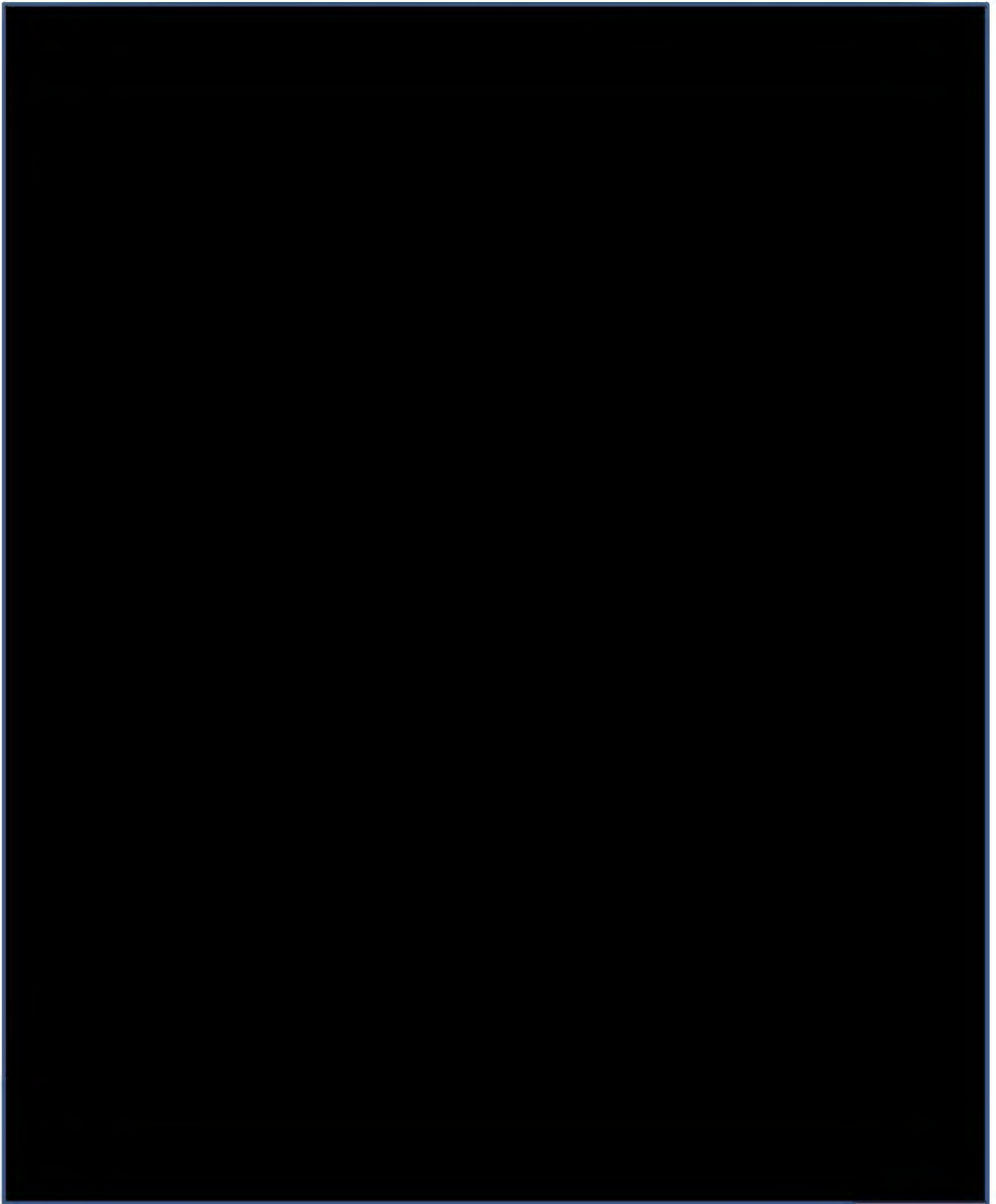
Przyczyny wykluczeń publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy (rozdział 3.5). Szczegóły procesu selekcji publikacji przedstawiono na wykresach poniżej (*Wykres 1 i Wykres 2*).

Dodatkowo wykonano również przegląd doniesień konferencyjnych, poszukując abstraktów prezentujących dodatkowe wyniki [Redacted text]

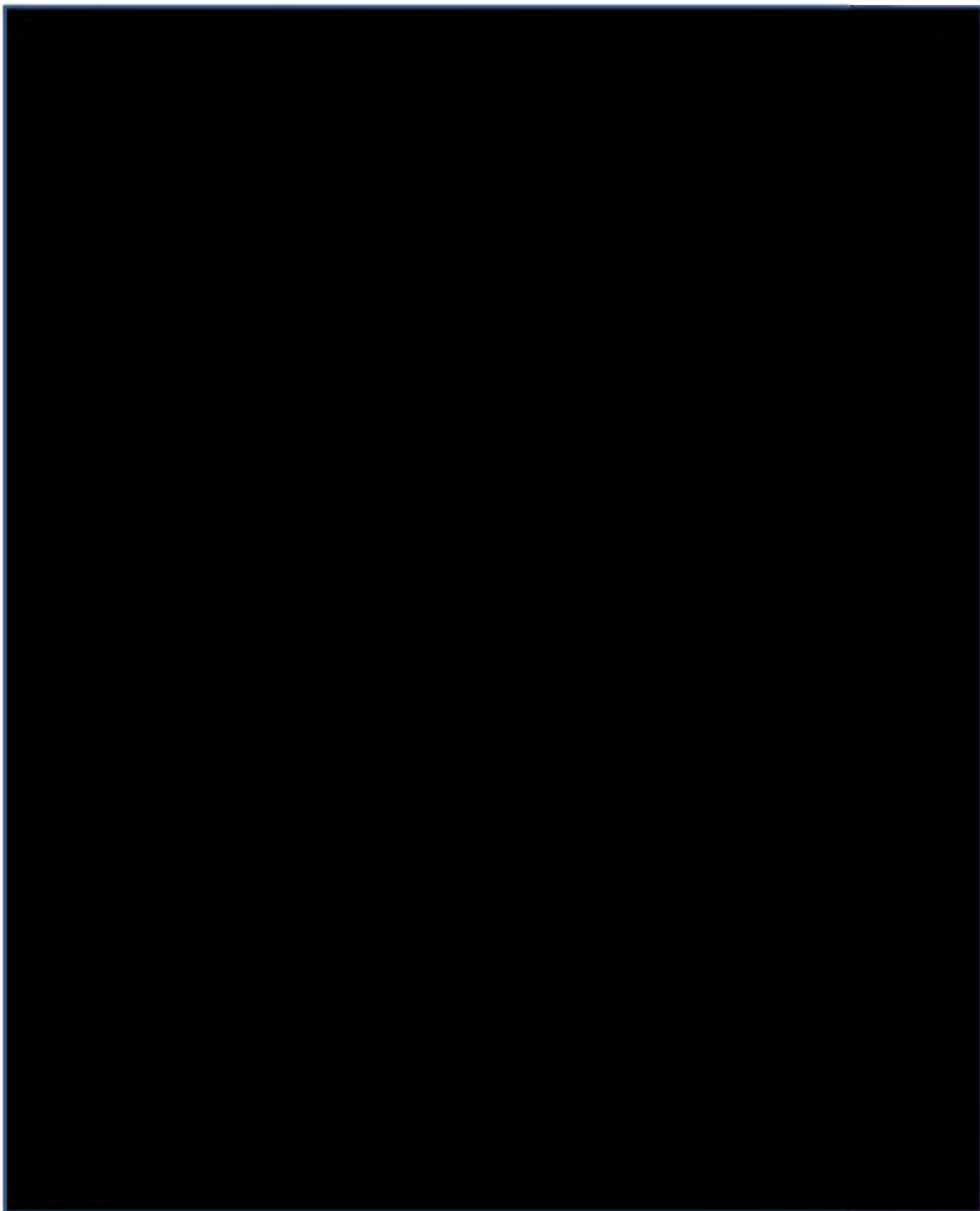
[Redacted text block]



Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji



Wykres 2. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji –







[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

[Redacted text block]











[Redacted text block]

Tabela 14. [Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted content]

*Tabela 19*

[Redacted content]

Informacje na temat tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

*Tabela 18.* [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 1.5.5. Bezpieczeństwo

[Redacted text block]

Tabela 21. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted text block]

Tabela 22. [Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 23.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]







[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]









[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 27. Kryteria selekcji chorych [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



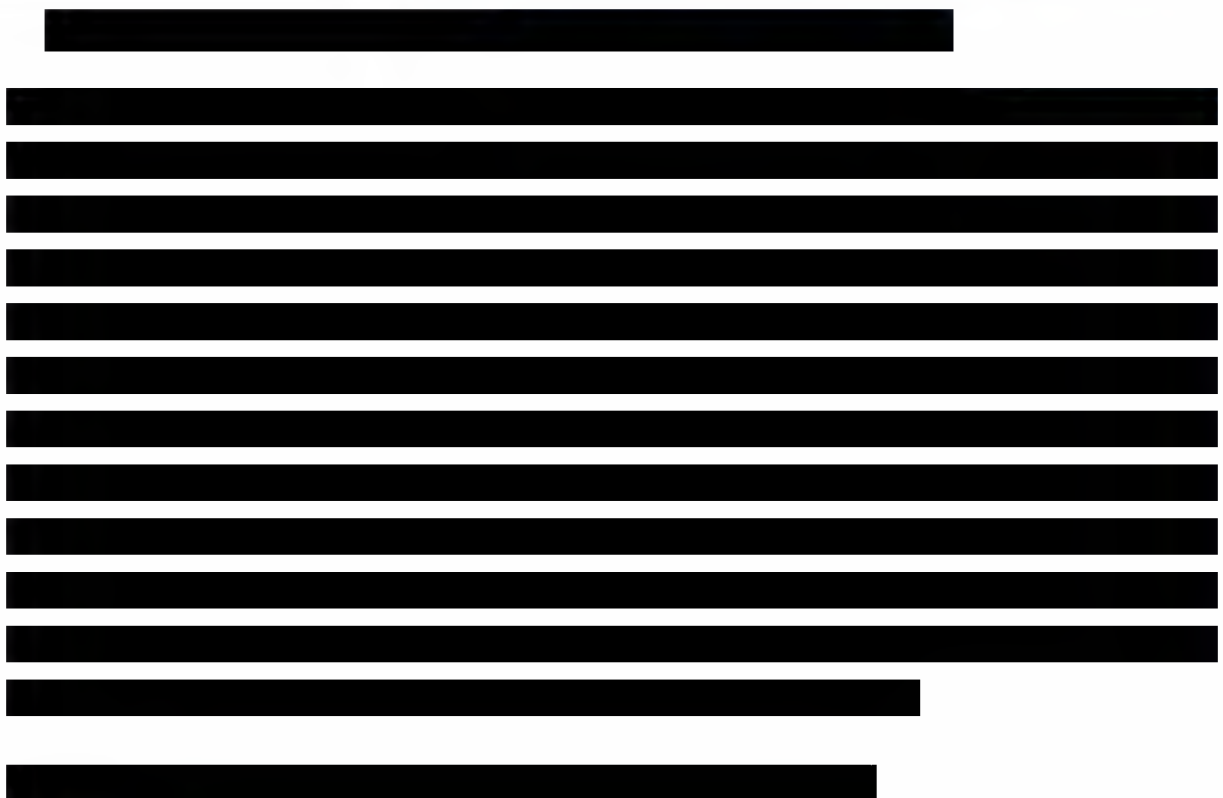












Wykres 3. [Redacted]



[Redacted text block]

Tabela 32. [Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]













[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 1.7.4. Zakres przeprowadzonych analiz

Odnalezione badania umożliwiły [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 38. [Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]



Wykres 4.



[Redacted text block]

Tabela 39.

Porównanie	Szacowany parametr
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]





Wykres 5.



Tabela 40.

Porównanie	Interwencja		Kontrola		Szacowany parametr
	n	N	n	N	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





Wykres 7.



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



Wykres 8.





Wykres 9.





## 1.8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Zaltrap®

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Zaltrap w skojarzeniu z produktami leczniczymi podawanymi według schematu FOLFIRI oceniano w badaniu prowadzonym z udziałem 1216 pacjentów, uprzednio leczonych z powodu raka jelita grubego z przerzutami wśród których 611 z tych pacjentów otrzymywało produkt leczniczy Zaltrap w dawce 4 mg/kg mc. co dwa tygodnie (jeden cykl) oraz 605 pacjentów otrzymywało produkty lecznicze podawane według schematu placebo/FOLFIRI w badaniu fazy III. Pacjenci otrzymali średnią liczbę 9 cykli schematu Zaltrap/FOLFIRI.

Najczęściej obserwowane działania niepożądane (wszystkich stopni ciężkości, częstość występowania  $\geq 20\%$ ) zgłaszane z częstością o przynajmniej 2% większą dla schematu Zaltrap /FOLFIRI w porównaniu do schematu placebo/FOLFIRI w kolejności malejącej częstości występowania to leukopenia, biegunka, neutropenia, białkomocz, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, małopłytkowość, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT), nadciśnienie tętnicze, utrata masy ciała, zmniejszenie łaknienia, krwawienia z nosa, ból brzucha, zaburzenia głosu, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz ból głowy. Najczęściej zgłaszane reakcje stopnia 3.-4. (występujące z częstością  $\geq 5\%$ ) obserwowane z częstością o przynajmniej 2% większą dla schematu Zaltrap/FOLFIRI w porównaniu do schematu placebo/FOLFIRI w kolejności malejącej częstości występowania to neutropenia, biegunka, nadciśnienie tętnicze, leukopenia, zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, białkomocz i osłabienie. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane prowadzące do trwałego odstawienia leku u  $\geq 1\%$  pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI to zaburzenia naczyniowe (3,8%), w tym nadciśnienie tętnicze (2,3%), zakażenia (3,4%), osłabienie/zmęczenie (1,6%; 2,1%), biegunka (2,3%), odwodnienie (1%), zapalenie jamy ustnej (1,1%), neutropenia (1,1%), białkomocz (1,5%) i zatorowość płucna (1,1%).

Działania niepożądane i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych zgłaszane u pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI w porównaniu do pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI przedstawiono w poniższej tabeli zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i kategorii częstości występowania wg MedDRA. Działania niepożądane przedstawione w tabeli są zdefiniowane jako każde niepożądane zdarzenie kliniczne lub zaburzenie wyników badań laboratoryjnych, które różniło się o  $\geq 2\%$  (odchylenia wszystkich stopni ciężkości) u pacjentów leczonych afliberceptem

Włączając tych pacjentów, których wyniki nie przekroczyły tego progu, ale były zgodne z klasą anti-VEGF i były obserwowane w badaniu z afliberceptem. Natężenie działań niepożądanych przedstawiono w stopniach według klasyfikacji NCI CTC wersja 3.0 (stopień  $\geq 3 = G \geq 3$ ). Częstości występowania oparto na

wszystkich stopniach ciężkości i zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 44. Reakcje niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI

Klasyfikacja układów i narządów oraz częstość występowania poszczególnych działań	Działania niepożądane	
	Wszystkie stopnie	Stopnie $\geq 3$
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		
Bardzo często	zakażenie <sup>1</sup>	zakażenie <sup>1</sup>
Często	zakażenie neutropeniczne/posocznica, neutropeniczna <sup>1</sup> , zakażenie układu moczowego, zakażenie nosogardzieli	zakażenie neutropeniczne/posocznica neutropeniczna <sup>1</sup>
Niezbyt często	-	zakażenie układu moczowego
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		
Bardzo często	leukopenia <sup>2</sup> , neutropenia <sup>1, 2</sup> , małopłytkowość <sup>2</sup>	leukopenia <sup>2</sup> , neutropenia <sup>2</sup>
Często	gorączka neutropeniczna	gorączka neutropeniczna, małopłytkowość <sup>2</sup>
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>		
Często	reakcje nadwrażliwości <sup>1</sup>	-
Niezbyt często	-	reakcje nadwrażliwości <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia, zmniejszenie masy ciała	
Często	odwodnienie <sup>1</sup>	odwodnienie <sup>1</sup> , zmniejszenie łaknienia, zmniejszenie masy ciała
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Bardzo często	ból głowy	-
Często	-	ból głowy
Niezbyt często	PRES <sup>1, 4</sup>	PRES <sup>1, 4</sup>
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		
Bardzo często	nadciśnienie tętnicze <sup>1</sup> , krwotok <sup>1</sup>	nadciśnienie tętnicze
Często	zakrzep i zator tętniczy <sup>1</sup> , zakrzep i zator żylny <sup>1</sup>	zakrzep i zator tętniczy <sup>1</sup> , zakrzep i zator żylny <sup>1</sup> , krwotok <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		
Bardzo często	duszność, krwawienie z nosa, zaburze-	-

Klasyfikacja układów i narządów oraz częstość występowania poszczególnych działań	Działania niepożądane	
	Wszystkie stopnie	Stopnie ≥ 3
	nia głosu	
Często	ból jamy ustnej i gardła, wyciek płynu z nosa	-
Niezbyt często	-	duszność, krwawienie z nosa, zaburzenia głosu, ból jamy ustnej i gardła
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Bardzo często	biegunka <sup>1</sup> , zapalenie jamy ustnej, ból brzucha, ból w nadbrzuszu	biegunka <sup>1</sup> , zapalenie jamy ustnej
Często	krwawienie z odbytu, przetoka <sup>1</sup> , aftowe zapalenie jamy ustnej, guzki krwawnicze, ból odbytu, ból zęba	ból brzucha, ból w nadbrzuszu
Niezbyt często	perforacja przewodu pokarmowego <sup>1</sup>	perforacja przewodu pokarmowego <sup>1</sup> , krwawienie z odbytu <sup>1</sup> , przetoka <sup>1</sup> , aftowe zapalenie jamy ustnej, ból odbytu
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		
Bardzo często	zwiększona aktywność AspAT <sup>2</sup> , zwiększona aktywność AlAT <sup>2</sup>	-
Często	-	zwiększona aktywność AspAT <sup>2</sup> , zwiększona aktywność AlAT <sup>2</sup>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		
Bardzo często	zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej	-
Często	nadmierna pigmentacja skóry	zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej
Niezbyt często	zaburzenia gojenia ran <sup>1</sup>	zaburzenia gojenia ran <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		
Bardzo często	białkomocz <sup>1,3</sup> , zwiększenie stężenie kreatyniny w surowicy	-
Często	-	białkomocz <sup>1,3</sup>
Niezbyt często	zespół nerczycowy <sup>1</sup> , mikroangiopatia zakrzepowa <sup>1</sup>	zespół nerczycowy <sup>1</sup> , mikroangiopatia zakrzepowa <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		
Bardzo często	stany osłabienia	stany osłabienia

Działania niepożądane zgłaszane są zgodnie z MedDRA w wersji MedDRA13.1 i według nasilenia zgodnie z NCI CTC w wersji 3.0;

<sup>1</sup> patrz "Opis wybranych działań niepożądanych" poniżej;

<sup>2</sup> na podstawie wyników badań laboratoryjnych (odsetki dotyczą pacjentów z badaniami laboratoryjnymi);

<sup>3</sup> kompilacja danych klinicznych i laboratoryjnych;

<sup>4</sup> nie stwierdzone w badaniu MCRC; jednak PRES był zgłaszany u pacjentów leczonych afliberceptem w innych badaniach klinicznych, w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią inną niż FOLFIRI.

## **Opis wybranych działań niepożądanych**

### **Krwotoki**

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zaltrap występuje zwiększone ryzyko krwawień, w tym krwotoków ciężkich i czasami śmiertelnych. W głównym badaniu prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, zgłaszano częstość krwawień/krwotoków (wszystkich stopni ciężkości) wynoszącą 37,8% u pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI w porównaniu do 19,0% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. Najczęściej zgłaszaną postacią krwawienia było niewielkie (stopień 1-2) krwawienie z nosa występujące u 27,7% pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI. Krwawienia stopnia 3.-4., w tym krwawienia z przewodu pokarmowego, krwimocz i krwawienia po zabiegach zgłaszano u 2,9% pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI w porównaniu do 1,7% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. W innych badaniach obserwowano ciężkie krwawienia wewnątrzczaszkowe i krwawienia płucne/krwiopłucie, w tym zdarzenia ze skutkiem śmiertelnym u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zaltrap.

### **Perforacja przewodu pokarmowego**

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Zaltrap obserwowano perforację przewodu pokarmowego, włącznie z przypadkami śmiertelnymi. W głównym badaniu prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, zgłaszano krwawienia z przewodu pokarmowego (wszystkie stopnie ciężkości) u 3 z 611 pacjentów (0,5%) leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI w porównaniu do 3 z 605 pacjentów (0,5%) leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. Perforacja przewodu pokarmowego stopnia 3.-4. wystąpiła u 3 pacjentów (0,5%) leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI i u 2 pacjentów (0,3%) leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. W trzech badaniach klinicznych fazy III z grupą kontrolną z placebo (populacje z rakiem jelita grubego, trzustki i płuca), częstość występowania perforacji przewodu pokarmowego (wszystkie stopnie ciężkości) wynosiła 0,8% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zaltrap oraz 0,3% pacjentów otrzymujących placebo. Perforacja przewodu pokarmowego stopnia 3.-4. wystąpiła u 0,8% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zaltrap i u 0,2% pacjentów otrzymujących placebo.

### **Powstawanie przetoki**

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Zaltrap obserwowano tworzenie się przetok w obrębie przewodu pokarmowego i poza nim. W głównym badaniu prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, zgłaszano występowanie przetok (odbytu, jelitowo-



pęcherzowych, jelitowo-skrónych, jelitowo-pochwowych, jelitowych) u 9 z 611 pacjentów (1,5%) leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI w porównaniu do 3 z 605 pacjentów (0,5%) leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. Tworzenie przetok stopnia 3. zaobserwowano u 2 pacjentów leczonych produktem leczniczym Zaltrap (0,3%) i u jednego pacjenta otrzymującego placebo (0,2%). W trzech badaniach klinicznych fazy III z grupą kontrolną z placebo (populacje z rakiem jelita grubego, trzustki i płuca), częstość występowania przetoki (wszystkie stopnie ciężkości) wynosiła 1,1% u pacjentów leczonych produktem Zaltrap oraz 0,2% u pacjentów otrzymujących placebo. Przetoka o stopniu ciężkości 3-4 występowała u 0,2% pacjentów leczonych produktem Zaltrap oraz u 0,1% pacjentów otrzymujących placebo.

### **Nadciśnienie tętnicze**

W głównym badaniu prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, nadciśnienie tętnicze (wszystkie stopnie ciężkości) obserwowano u 41,2% pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI i u 10,7% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. U pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego stopnia 3.-4. (w tym nadciśnienie i jeden przypadek nadciśnienia samoistnego). Nadciśnienie stopnia 3. (wymagające korekty dotychczasowego leczenia przeciwnadciśnieniowego lub leczenia więcej niż jednym lekiem) zgłaszano u 1,5% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI oraz u 19,1% pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI. Nadciśnienie stopnia 4. (przełom nadciśnieniowy) obserwowano u jednego pacjenta (0,2%) leczonego według schematu Zaltrap/FOLFIRI. Spośród pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI, u których doszło do rozwoju nadciśnienia stopnia 3.-4., u 54% zaobserwowano wystąpienie nadciśnienia w okresie pierwszych dwóch cykli leczenia.

### **Zdarzenia zakrzepowe i zatorowe**

#### **Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe**

W głównym badaniu prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (w tym przemijające napady niedokrwienne, udary mózgu, dusznica bolesna, zakrzep wewnątrzsercowy, zawał mięśnia sercowego, zator tętniczy i niedokrwienne zapalenie jelita) obserwowano u 2,6% pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI i u 1,5% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. Zdarzenia stopnia 3.-4. zaobserwowano u 11 pacjentów (1,8%) leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI i u 3 pacjentów (0,5%) leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. W trzech badaniach klinicznych fazy III z grupą kontrol-

ną z placebo (populacje z rakiem jelita grubego, trzustki i płuca), częstość występowania tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (wszystkie stopnie ciężkości) wynosiła 2,3% u pacjentów leczonych produktem Zaltrap oraz 1,7% u pacjentów otrzymujących placebo. Tętniczne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe o stopniu ciężkości 3.-4. występowały u 1,7% pacjentów leczonych produktem Zaltrap oraz u 1,0% pacjentów otrzymujących placebo.

#### Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Zdarzenia niepożądane sklasyfikowane jako żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (VTE) obejmują zakrzepicę żył głębokich i zatorowość płucną. W głównym badaniu prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, obserwowano żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe wszystkich stopni ciężkości u 9,3% pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI w porównaniu do 7,3% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe stopnia 3.-4. wystąpiły u 7,9% pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI i u 6,3% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. Zatorowość płucna wystąpiła u 4,6% pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI i u 3,5% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. W trzech badaniach klinicznych fazy III z grupą kontrolną z placebo (populacje z rakiem jelita grubego, trzustki i płuca), częstość występowania żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (wszystkie stopnie ciężkości) wynosiła 7,1% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zaltrap oraz 7,1% pacjentów otrzymujących placebo.

#### **Białkomocz**

W głównym badaniu prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, białkomocz (zbiorczo w danych klinicznych i laboratoryjnych) obserwowano u 62,2% pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI w porównaniu do 40,7% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. Białkomocz stopnia 3.-4. obserwowano u 7,9% pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI w porównaniu do 1,2% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. Zespół nerczycowy wystąpił u 2 pacjentów (0,5%) leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI, nie zaobserwowano go u pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. U jednego pacjenta leczonego według schematu Zaltrap/FOLFIRI z białkomoczem i nadciśnieniem tętniczym, rozpoznano mikroangiopatię zakrzepową (TMA). W trzech badaniach klinicznych fazy III z grupą kontrolną z placebo (populacje z rakiem jelita grubego, trzustki i płuca), częstość występowania zespołu nerczycowego wynosiła 0,5% u pacjentów leczonych produktem Zaltrap oraz u 0,1% pacjentów otrzymujących placebo.

### **Neutropenia i powikłania neutropeniczne**

W głównym badaniu prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, neutropenię (wszystkie stopnie ciężkości) zaobserwowano u 67,8% pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI i u 56,3% pacjentów otrzymujących schemat placebo/FOLFIRI. Neutropenię stopnia 3.-4. obserwowano u 36,7% pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI w porównaniu do 29,5% pacjentów otrzymujących schemat placebo/FOLFIRI. Najczęściej obserwowanym powikłaniem neutropenicznym stopnia 3.-4. było wystąpienie gorączki neutropenicznej u 4,3% pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI w porównaniu do 1,7% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. Zakażenia neutropeniczne/posocznicy neutropeniczną stopnia 3.-4. zaobserwowano u 1,5% pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI i u 1,2% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI.

### **Zakażenia**

Zakażenia występowały z większą częstością u pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI (46,2%, wszystkie stopnie ciężkości; 12,3%, stopień 3-4) niż u pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI (32,7%, wszystkie stopnie ciężkości; 6,9%, stopień 3-4), w tym zakażenie układu moczowego, zakażenia nosa i gardła, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc, zakażenia związane z cewnikami oraz zakażenia zębów.

### **Biegunka i odwodnienie**

W głównym badaniu prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, biegunkę (wszystkie stopnie ciężkości) zaobserwowano u 69,2% pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI i u 56,5% pacjentów otrzymujących schemat placebo/FOLFIRI. Odwodnienie (wszystkie stopnie ciężkości) obserwowano u 9,0% pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI oraz u 3,0% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. Biegunkę stopnia 3.-4. obserwowano u 19,3% pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI i u 7,8% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. Odwodnienie stopnia 3.-4. obserwowano u 4,3% pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI w porównaniu do 1,3% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI.

### **Reakcje nadwrażliwości**

W głównym badaniu prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, obserwowano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości u 0,3% pacjentów leczonych według

schematu Zaltrap/FOLFIRI w porównaniu do 0,5% pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI.

### **Zaburzenia gojenia ran**

Leczenie produktem leczniczym Zaltrap może wiązać się z występowaniem zaburzeń gojenia ran (rozejście brzegów rany, nieszczelność zespoleń jelitowych). W głównym badaniu prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, obserwowano zaburzenia gojenia ran u 3 pacjentów (0,5%) leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI w porównaniu do 5 pacjentów (0,8%) leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. Zaburzenia gojenia ran stopnia 3. obserwowano u 2 pacjentów (0,3%) leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI oraz u żadnego z pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI. W trzech badaniach klinicznych fazy III z grupą kontrolną z placebo (populacje z rakiem jelita grubego, trzustki i płuca), częstość występowania zaburzeń gojenia ran (wszystkie stopnie ciężkości) wynosiła 0,5% u pacjentów leczonych produktem Zaltrap oraz 0,4% u pacjentów otrzymujących placebo. Zaburzenia gojenia ran o stopniu ciężkości 3-4 występowały u 0,2% pacjentów leczonych produktem Zaltrap oraz u żadnego z pacjentów otrzymujących placebo.

### **Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)**

Zespołu PRES nie obserwowano w głównym badaniu III fazy prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami. W innych badaniach obserwowano występowanie zespołu PRES u pacjentów leczonych produktem leczniczym Zaltrap (0,5%) w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w chemioterapii.

### **Inne działania niepożądane i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych obserwowane z częstością $\geq$ 5% (wszystkie stopnie częstości) u pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI w porównaniu do leczonych według schematu placebo/FOLFIRI**

Następujące działania niepożądane i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych obserwowano z częstością  $\geq$  5% (wszystkie stopnie częstości) u pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI w porównaniu do leczonych według schematu placebo/FOLFIRI (w kolejności malejącej częstości występowania): leukopenia (78,3% w porównaniu do 72,4% wszystkie stopnie ciężkości; 15,6% w porównaniu do 12,2% stopnia 3.-4.), zwiększenie aktywności AspAT w surowicy (57,5% w porównaniu do 50,2% wszystkie stopnie ciężkości; 3,1% w porównaniu do 1,7% stopnia 3.-4.), zapalenie jamy ustnej (50,1% w porównaniu do 32,9% wszystkie stopnie ciężkości; 12,8% w porównaniu do 4,6% stopnia 3.-4.), zmęczenie (47,8% w porównaniu do 39,0% wszystkie stopnie ciężkości; 12,6%



w porównaniu do 7,8% stopnia 3.-4.), małopłytkowość (47,4% w porównaniu do 33,8% wszystkie stopnie ciężkości; 3,3% w porównaniu do 1,7% stopnia 3.-4.), zwiększenie aktywności AlAT w surowicy (47,3% w porównaniu do 37,1% wszystkie stopnie ciężkości; 2,7% w porównaniu do 2,2% stopnia 3.-4.), zmniejszenie łaknienia (31,9% w porównaniu do 23,8% wszystkie stopnie ciężkości; 3,4% w porównaniu do 1,8% stopnia 3.-4.), zmniejszenie masy ciała (31,9% w porównaniu do 14,4% wszystkie stopnie ciężkości; 2,6% w porównaniu do 0,8% stopnie 3.-4.), zaburzenia głosu (25,4% w porównaniu do 3,3% wszystkie stopnie ciężkości; 0,5% w porównaniu do żadnego stopnia 3.-4.), ból głowy (22,3% w porównaniu do 8,8% wszystkie stopnie ciężkości; 1,6% w porównaniu do 0,3% stopnia 3.-4.), utrata siły (18,3% w porównaniu do 13,2% wszystkie stopnie ciężkości; 5,1% w porównaniu do 3,0% stopnia 3.-4.), zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej (11,0% w porównaniu do 4,3% wszystkie stopnie ciężkości; 2,8% w porównaniu do 0,5% stopnia 3.-4.), oraz nadmierna pigmentacja skóry (8,2% w porównaniu do 2,8% wszystkie stopnie ciężkości; 0 w porównaniu do 0 stopnia 3.-4.)

### **Dzieci i młodzież**

Nie określono bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży.

### **Inne szczególne grupy pacjentów**

#### **Osoby w podeszłym wieku**

Spośród 611 pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI w głównym badaniu prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, 172 pacjentów (28,2%) było w wieku od 65 do 75 lat, a 33 pacjentów (5,4%) w wieku  $\geq 75$  lat. U pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) występuje większe prawdopodobieństwo reakcji niepożądanych na lek. Częstość występowania biegunki, zawrotów głowy, osłabienie, utraty masy ciała i odwodnienia była większa o  $\geq 5\%$  u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami. Pacjentów w podeszłym wieku należy uważnie monitorować w celu wykrycia wystąpienia biegunki i potencjalnego odwodnienia.

#### **Zaburzenia czynności nerek**

Spośród pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zaltrap, reakcje niepożądane u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek w chwili rozpoczęcia badania w trzech badaniach fazy III z grupą kontrolną z placebo (N = 352) były porównywalne z reakcjami obserwowanymi u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (N = 642). Produktem leczniczym Zaltrap leczono niewielką liczbę pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek w chwili rozpoczęcia badania

(N = 49). U pacjentów tych działania niepożądane inne niż związane z nerkami były ogólnie porównywalne dla grup pacjentów z zaburzoną czynnością nerek oraz pacjentów z prawidłową czynnością nerek poza zwiększoną o > 10% częstością odwodnienia (wszystkie stopnie ciężkości).

### **Immunogenność**

Podobnie jak w przypadku wszystkich stosowanych leczniczo białek, dla produktu leczniczego Zaltrap występuje potencjalna możliwość wystąpienia immunogenności.

Ogólnie we wszystkich badaniach klinicznych zaobserwowano podobną częstość odpowiedzi typu niskiego miana przeciwciał przeciwleukowych (z ang. ADA, *anti-drug antibody*) (po początkowym okresie badania) w teście ADA obserwowano zarówno u pacjentów otrzymujących placebo jak i otrzymujących produkt leczniczy Zaltrap (odpowiednio 3,3% i 3,8%). U żadnego z pacjentów nie wykryto wysokiego miana przeciwciał przeciw afliberceptowi. U siedemnaścioro (17) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Zaltrap (1,6%) i dwojga (2) pacjentów otrzymujących placebo (0,2%) wystąpił także wynik dodatni w badaniu neutralizacji przeciwciał. W głównym badaniu prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, zaobserwowano dodatnie odpowiedzi w teście ADA przy wyższych stężeniach u pacjentów otrzymujących schemat placebo/FOLFIRI [18/526 (3,4%)] niż u pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI [8/521 (1,5%)]. Dodatnie wyniki w teście neutralizacji przeciwciał w głównym badaniu prowadzonym z udziałem pacjentów na raka jelita grubego z przerzutami były także wyższe u pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI [2/526 (0,38%)] niż u pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI [1/521 (0,19%)]. Nie zaobserwowano wpływu na profil farmakokinetyczny afliberceptu u pacjentów, u których wystąpiły dodatnie wyniki w badaniach immunogenności.

Biorąc pod uwagę podobne wyniki testów ADA u pacjentów otrzymujących placebo lub Zaltrap, częstość występowania immunogenności podczas stosowania produktu leczniczego Zaltrap oceniana na podstawie tych testów prawdopodobnie jest przeszacowana.

Dane o immunogenności są silnie zależne od czułości i swoistości testu. Poza tym na obserwowaną częstość występowania dodatnich wyników przeciwciał w teście może mieć wpływ szereg czynników takich jak obchodzenie się z próbkami, czas pobrania próbek, przyjmowane równolegle leki i choroby towarzyszące. Z tych powodów porównanie częstości występowania przeciwciał przeciwko produktowi leczniczemu Zaltrap z częstością występowania przeciwciał przeciw innym lekom może być mylące (*ChPL Zaltrap 2013*).

## 1.9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji UPRL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania afliberceptu w leczeniu chorych z rakiem jelita grubego (CRC, z ang. *colorectal cancer*) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 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, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu aflibercept.

Według danych zamieszczonych na stronach *Food and Drug Administration* (FDA) (FDA 2012) podczas stosowania Zaltrapu mogą pojawić się ciężkie lub śmiertelne krwawienia, więc nie zaleca się podawania preparatu chorym z ciężkimi krwotokami. Podano także, że leczenie afliberceptem należy przerwać w przypadku wystąpienia u chorych perforacji przewodu pokarmowego. Ponadto powinno się zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zaburzeniami gojenia się ran – podawanie leku należy wstrzymać co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i wznowić po całkowitym wygojeniu się ran.

W systemie AERS (*Adverse Event Reporting System*) prowadzonym przez FDA w celu rejestracji poważnych działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących preparatu Zaltrap.

Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA) podano informację, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi (u więcej niż 20 chorych na 100) były leukopenia i neutropenia, biegunka, białkomocz, zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych we krwi, zapalenie jamy istnej, zmęczenie, małopłytkowość, nadciśnienie, utrata masy ciała, utrata apetytu, krwawienie z nosa, ból brzucha, zaburzenia wydawania głosu, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi oraz ból głowy. Do najczęstszych działań niepożądanych prowadzących do trwałego przerwania leczenia należały: problemy z układem krążenia, w tym nadciśnienie tętnicze, zakażenia, zmęczenie, biegunka, odwodnienie, zapalenie jamy ustnej, neutropenia, białkomocz i zatorowość płucna. Ponadto podkreślono, że produktu nie należy stosować u chorych z nadwrażliwością na aflibercept lub którykolwiek z pozostałych składników leku oraz w formie wstrzyknięcia do oka, które może spowodować lokalne uszkodzenia.

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 863 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii afliberceptem. Do najczęstszych należały: zaburzenia związane z oczami (50,6% chorych), zakażenia i zarażenia (19,2%) oraz zaburzenia ogólne i w miejscu podania (16,7%) (*EMA 2013, EudraVigilance 2013*).

Data ostatniego wyszukiwania: do 18 listopada 2013 roku.

### 1.10. Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań odnośnie afliberceptu, przeprowadzono wyszukiwanie

[Redacted text block]

Tabela 45. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania afliberceptu.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



## 1.11. Wyniki

[Redacted text block]

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Skuteczność kliniczna**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

**Bezpieczeństwo**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Skuteczność kliniczna**

[Redacted text block]

**Bezpieczeństwo**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zaltrap® (aflibercept) w skojarzeniu z FOLFIRI w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego i odbytnicy, po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatynę

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 46. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: [REDACTED]

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■						■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■						■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■						■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■						■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■						■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■						■	■	■	■	■	■

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 1.12. Dyskusja

Rak jelita grubego jest drugim pod względem częstości występowania nowotworem w Polsce, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn (*PUO 2013*), a zapadalność na tą chorobę rośnie (*KRN 2013*). Standardową metodą leczenia raka jelita grubego jest chirurgiczne usunięcie guza, które stanowi metodę leczenia radykalnego również u niektórych pacjentów z obecnością przerzutów odległych (mCRC, z ang. *metastatic Colorectal cancer*). U pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby stosuje się uzupełniającą chemioterapię, która zwiększa odsetek wyleczeń, a w przypadku pacjentów otrzymujących chemioterapię w leczeniu paliatywnym wydłuża czas przeżycia chorych.

Leczenie uzupełniające wskazane jest u każdego pacjenta, u którego stwierdzono cechę N1 lub N2 wg klasyfikacji TNM (obecność przerzutów w lokalnych węzłach chłonnych, III stopień zaawansowania klinicznego). Lekiem o podstawowym znaczeniu w większości schematów chemioterapii wykorzystywanym w leczeniu adjuwantowym (uzupełniającym) raka jelita grubego jest fluorouracyl (FU). Jego zastosowanie może zmniejszać odsetek wznów miejscowych o 41%, a prawdopodobieństwo zgonu o 33% (*Bartnik 2012, PUO 2013*). Podobną do FU skutecznością cechują się schematy opierające się na podawaniu kapecytabiny. Skuteczność chemioterapii uzupełniającej zwiększa się w przypadku dołączenia do schematu oksaliplatinę (np. FOLFOX, CAPOX), wiąże się to jednak ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych. (*PUO 2013*).

W przypadku leczenia choroby przerzutowej (IV stopień zaawansowania klinicznego – obecność przerzutów odległych, tzn. zlokalizowanych w takich narządach jak wątroba lub płuca) u pacjentów w dobrym stanie ogólnym preferowaną formą leczenia I linii są schematy zawierające fluoropirydynę oraz irynotekan (np. FOLFIRI) lub oksaliplatinę (np. FOLFOX). Dobór odpowiednich leków uwarunkowany jest obecnością przeciwwskazań do stosowania irynotekanu lub oksaliplatinę (*PUO 2013*). Zgodnie z zaleceniami Polskiej Unii Onkologii (*PUO 2013*), w IV stopniu zaawansowania klinicznego raka jelita grubego zastosowanie znajdują zarówno bewacyzumab – antagonistą VEGF (w II linii leczenia choroby zaawansowanej, zgodnie z kryteriami programu lekowego), jak również antagoniści EGFR – cetuksymab i panitumumab (w III linii leczenia choroby zaawansowanej, zgodnie z obowiązującym programem lekowym). W przypadku inhibitorów EGFR przed ich włączeniem konieczne jest potwierdzenie prawidłowej funkcji genu *KRAS* (*PUO 2013*).

W polskich warunkach, chorzy w dobrym stanie ogólnym, którzy w pierwszej linii otrzymali irynotekan, mogą w 2 linii dostać terapię ukierunkowaną molekularnie (inhibitor angiogenezy – bewacyzumab) w skojarzeniu z FOLFOX4. Leczenie ukierunkowane molekularnie nie jest stosowane w pierwszej linii leczenia ze względu na brak refundacji w polskich warunkach. Aflibercept jest nowym lekiem



z grupy inhibitorów angiogenezy, mogącym znaleźć zastosowanie w skojarzeniu z FOLFIRI w 2 linii leczenia u pacjentów, którzy w pierwszej linii otrzymali oksaliplatinę.

Celem niniejszej analizy była ocena efektywności afliberceptu dodanego do chemioterapii FOLFIRI u chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego, u których nie powiodła się wcześniejsza chemioterapia oparta na oksaliplatinie. W ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych przeszukano bazy PubMed, EMBASE oraz Cochrane i zidentyfikowano

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



### 1.13. Ograniczenia przeprowadzonej analizy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## 2. Piśmiennictwo

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Bartnik 2012** Bartnik W. Choroby jelita grubego. W: Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Medycyna Praktyczna. Kraków, 2012; 923-948.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- ChPL Zaltrap 2013** Zaltrap. Charakterystyka Produktu Leczniczego z czerwca 2013 r. Materiały udostępnione przez Podmiot Odpowiedzialny.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- EMA 2013** European Medicines Agency. Zaltrap (aflibercept). Dostępne on-line pod adresem: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002532/human\\_med\\_001617.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002532/human_med_001617.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).  
Data ostatniego dostępu: 18.11.2013 r.
- EudraVigilance 2013** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/dashboards/20131002/substance/AFLIBERCEPT.pdf>.  
Data ostatniego dostępu: 18.11.2013 r.
- FDA 2012** HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Zaltrap. Dostępny on-line pod adresem: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/125418s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125418s000lbl.pdf).



Data ostatniego dostępu: 18.11.2013 r.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:1106-1110.

[Redacted]

**PUO 2013** Herman R, Reguła J, Pałucki J, Polkowski W, Potemski P. Rak okrężnicy. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego – 2013 r. Tom I. Gdańsk 2013. 179-195.  
Bujko K, Herman R, Pałucki J, Polkowski W, Potemski P. Rak odbytnicy. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego – 2013 r. Tom I. Gdańsk 2013. 196-203.

[Redacted]

**Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17(1):1-12.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**KRN 2013** Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. Dostępne on-line pod adresem: <http://85.128.14.124/krn/> Data ostatniego dostępu: 12 marca 2013 r.

**Krzakowski 2012** Krzakowski M. Leczenie nowotworów. W: Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Medycyna Praktyczna. Kraków, 2012; 1656-1670.

**Maher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999;354(9193):1896-900.

**MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

**NICE 2012** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_preop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf). Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.

**Oken 1982** Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5:649-655.

**Parmar 1998** Parmar MKB, Torri V, Steward L. Extracting summary statistics to perform meta-analysis of the published literature for survival endpoints. Statistics in Medicine 1998;17: 2815–34.

**Turner 2012** Turner RM, Davey J, Clarke MJ, Thompson SG, Higgins JP. Predicting the extent of heterogeneity in meta-analysis, using empirical data from the Cochrane Database of Systematic Reviews. Int J Epidemiol. 2012;41(3):818-827.

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
<b>WHO 2010</b>	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision Version for 2007. Last update on October 2010. Available at: <a href="http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/">http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/</a>
<b>Woods 2009</b>	Woods BS, Hawkins N, Scott DA. Network meta-analysis on the log-hazard scale, combining count and hazard ratio statistics accounting for multi-arm trials: A tutorial. <i>BMC Medical Research Methodology</i> . 2010;10(1):54.
[REDACTED]	[REDACTED]

# Załączniki

Rozdział

III

3.1.1. Opis metodyki włączonych badań

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 47. Charakterystyka metodyki badania [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 48. Wynik oceny jakości badania



[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 3.1.2. Charakterystyka włączonej populacji

#### 3.1.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 49. Kryteria selekcji przyjęte w badaniu [redacted]

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 50. Charakterystyka wyjściowa chorych włączonych do badania [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]





[Redacted text block]

### 3.1.4. Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 52. [Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]



Tabela 54. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

### 3.1.5. Bezpieczeństwo

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 57. [Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Zaltrap® (aflibercept) w skojarzeniu z FOLFIRI w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego i odbytnicy, po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatynę

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





### 3.3.Opis skal wykorzystanych w raporcie

#### 3.3.1. ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)

Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 to system diagnozy nozologicznej opracowywany przez WHO (z ang. *World Health Organization*) w 1994; w Polsce obowiązuje od 1996 roku.

Każda jednostka nozologiczna posiada oznaczenie alfanumeryczne o schemacie: LCC.X, gdzie C to cyfra, L to litera, X to jej podtyp. X przyjmuje wartości od 0 do 7, 8 oznacza „inne”, a cyfra 9 – „bliżej nie określone” (*WHO 2010*).

#### 3.3.2. Ocena sprawności – skala ECOG/WHO/Zubroda

W celu dokładnego określenia rokowań, a także podjęcia decyzji co do sposobu dalszego leczenia, konieczne jest określenie stopnia sprawności pacjenta z chorobą nowotworową. Jednym z najczęściej stosowanych narzędzi służących ocenie stanu sprawności jest skala ECOG/WHO/Zubrod (zwanej też skalą ECOG, Zubroda-WHO lub skalą WHO), której poszczególne stopnie wraz z opisem przedstawiono w tabeli poniżej (*Oken 1982, Rzyman 2008*).

Tabela 59. Ocena stanu sprawności według skali ECOG/WHO/Zubrad.

Stopień	Opis
0	Bezobjawowy. Pełna aktywność.
1	Objawowy. Zredukowana aktywność — wykonuje lekką pracę.
2	Objawowy, < 50% czasu przebywa w łóżku.
3	Możliwa jedynie ograniczona aktywność, > 50% czasu przebywa w łóżku.
4	Przebywa cały czas w łóżku.
5	Zgon.

Skala ta składa się z sześciu stopni, od 0 do 5, gdzie 0 określa stan pełnej aktywności, bez objawów choroby, natomiast stopień 5. to śmierć.

#### 3.3.3. Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie

badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (Jadad 1996). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 60. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

**Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów).**

1. Czy badanie opisano jako randomizowane?
2. Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?
3. Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?<sup>^</sup>

**Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:**

- W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.
- W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.

**Punkty można odjąć, gdy:**

- Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.
- Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

<sup>^</sup> aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

### 3.3.4. Skala NICE

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

Tabela 61. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

**Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów).**

1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

### 3.3.5. Kategorie odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST

Informacje na temat klasyfikacji odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST zaczerpnięto z polskiego podręcznika „Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych” (Krzakowski 2012). Poszczególne kategorie odpowiedzi według tych kryteriów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 62. Kategorie odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST.

Odpowiedź	Opis
Całkowita odpowiedź (z ang. <i>Complete Response</i> , CR)	Ustąpienie wszystkich zmian docelowych <sup>1</sup>
Częściowa odpowiedź (z ang. <i>Partial Response</i> , PR)	Zmniejszenie o $\geq 30\%$ sumy wymiarów wszystkich zmian docelowych
Stabilizacja choroby (z ang. <i>stable disease</i> , StD)	Odpowiedź nie spełnia kryteriów CR i PR oraz PD
Progresja choroby (z ang. <i>progressive disease</i> , PD)	Zwiększenie o $\geq 20\%$ sumy wymiarów zmian docelowych lub wystąpienie nowych zmian

<sup>1</sup> wybrane zmiany nowotworowe reprezentujące wszystkie zajęte narządy ( $\leq 5$  w 1 narządzie i  $\leq 10$  ogółem) o największej średnicy i nadające się do dokładnych powtarzalnych pomiarów.



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

### 3.5. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

[Redacted text]

Publikacja	Przyczyna wykluczenia
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

Publikacja	Przyczyna wykluczenia
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Publikacja	Przyczyna wykluczenia
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]



Publikacja	Przyczyna wykluczenia
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]



Publikacja	Przyczyna wykluczenia
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Publikacja	Przyczyna wykluczenia
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Publikacja	Przyczyna wykluczenia
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

### 3.6. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń – aktualizacja wyszukiwania

Publikacja	Przyczyna wykluczenia
[Redacted]	[Redacted]

### 3.7.Opracowania wtórne wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Publikacja	Przyczyna wykluczenia
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

### 3.8. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Strategia wyszukiwania wraz z liczbą trafień implementowana dnia 9 stycznia 2013 roku.

Tabela 63. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[REDACTED]	1
2	[REDACTED]	1
3	[REDACTED]	1
4	[REDACTED]	1
5	[REDACTED]	1
6	[REDACTED]	1
7	[REDACTED]	1
8	[REDACTED]	1
9	[REDACTED]	1
10	[REDACTED]	1
11	[REDACTED]	1
12	[REDACTED]	1
13	[REDACTED]	1
14	[REDACTED]	1
15	[REDACTED]	1
16	[REDACTED]	1
17	[REDACTED]	1
18	[REDACTED]	1
19	[REDACTED]	1
20	[REDACTED]	1
21	[REDACTED]	1
22	[REDACTED]	1
23	[REDACTED]	1
24	[REDACTED]	1
25	[REDACTED]	1
26	[REDACTED]	1
27	[REDACTED]	1
28	[REDACTED]	1
29	[REDACTED]	1
30	[REDACTED]	1
31	[REDACTED]	1
32	[REDACTED]	1
33	[REDACTED]	1
34	[REDACTED]	1
35	[REDACTED]	1
36	[REDACTED]	1
37	[REDACTED]	1
38	[REDACTED]	1
39	[REDACTED]	1
40	[REDACTED]	1
41	[REDACTED]	1
42	[REDACTED]	1
43	[REDACTED]	1
44	[REDACTED]	1
45	[REDACTED]	1
46	[REDACTED]	1
47	[REDACTED]	1
48	[REDACTED]	1
49	[REDACTED]	1
50	[REDACTED]	1
51	[REDACTED]	1
52	[REDACTED]	1
53	[REDACTED]	1
54	[REDACTED]	1
55	[REDACTED]	1
56	[REDACTED]	1
57	[REDACTED]	1
58	[REDACTED]	1
59	[REDACTED]	1
60	[REDACTED]	1
61	[REDACTED]	1
62	[REDACTED]	1
63	[REDACTED]	1
64	[REDACTED]	1
65	[REDACTED]	1
66	[REDACTED]	1
67	[REDACTED]	1
68	[REDACTED]	1
69	[REDACTED]	1
70	[REDACTED]	1
71	[REDACTED]	1
72	[REDACTED]	1
73	[REDACTED]	1
74	[REDACTED]	1
75	[REDACTED]	1
76	[REDACTED]	1
77	[REDACTED]	1
78	[REDACTED]	1
79	[REDACTED]	1
80	[REDACTED]	1
81	[REDACTED]	1
82	[REDACTED]	1
83	[REDACTED]	1
84	[REDACTED]	1
85	[REDACTED]	1
86	[REDACTED]	1
87	[REDACTED]	1
88	[REDACTED]	1
89	[REDACTED]	1
90	[REDACTED]	1
91	[REDACTED]	1
92	[REDACTED]	1
93	[REDACTED]	1
94	[REDACTED]	1
95	[REDACTED]	1
96	[REDACTED]	1
97	[REDACTED]	1
98	[REDACTED]	1
99	[REDACTED]	1
100	[REDACTED]	1

Tabela 64. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
1	[REDACTED]	1
2	[REDACTED]	1
3	[REDACTED]	1
4	[REDACTED]	1
5	[REDACTED]	1
6	[REDACTED]	1
7	[REDACTED]	1
8	[REDACTED]	1
9	[REDACTED]	1
10	[REDACTED]	1
11	[REDACTED]	1
12	[REDACTED]	1
13	[REDACTED]	1
14	[REDACTED]	1
15	[REDACTED]	1
16	[REDACTED]	1
17	[REDACTED]	1
18	[REDACTED]	1
19	[REDACTED]	1
20	[REDACTED]	1
21	[REDACTED]	1
22	[REDACTED]	1
23	[REDACTED]	1
24	[REDACTED]	1
25	[REDACTED]	1
26	[REDACTED]	1
27	[REDACTED]	1
28	[REDACTED]	1
29	[REDACTED]	1
30	[REDACTED]	1
31	[REDACTED]	1
32	[REDACTED]	1
33	[REDACTED]	1
34	[REDACTED]	1
35	[REDACTED]	1
36	[REDACTED]	1
37	[REDACTED]	1
38	[REDACTED]	1
39	[REDACTED]	1
40	[REDACTED]	1
41	[REDACTED]	1
42	[REDACTED]	1
43	[REDACTED]	1
44	[REDACTED]	1
45	[REDACTED]	1
46	[REDACTED]	1
47	[REDACTED]	1
48	[REDACTED]	1
49	[REDACTED]	1
50	[REDACTED]	1
51	[REDACTED]	1
52	[REDACTED]	1
53	[REDACTED]	1
54	[REDACTED]	1
55	[REDACTED]	1
56	[REDACTED]	1
57	[REDACTED]	1
58	[REDACTED]	1
59	[REDACTED]	1
60	[REDACTED]	1
61	[REDACTED]	1
62	[REDACTED]	1
63	[REDACTED]	1
64	[REDACTED]	1
65	[REDACTED]	1
66	[REDACTED]	1
67	[REDACTED]	1
68	[REDACTED]	1
69	[REDACTED]	1
70	[REDACTED]	1
71	[REDACTED]	1
72	[REDACTED]	1
73	[REDACTED]	1
74	[REDACTED]	1
75	[REDACTED]	1
76	[REDACTED]	1
77	[REDACTED]	1
78	[REDACTED]	1
79	[REDACTED]	1
80	[REDACTED]	1
81	[REDACTED]	1
82	[REDACTED]	1
83	[REDACTED]	1
84	[REDACTED]	1
85	[REDACTED]	1
86	[REDACTED]	1
87	[REDACTED]	1
88	[REDACTED]	1
89	[REDACTED]	1
90	[REDACTED]	1
91	[REDACTED]	1
92	[REDACTED]	1
93	[REDACTED]	1
94	[REDACTED]	1
95	[REDACTED]	1
96	[REDACTED]	1
97	[REDACTED]	1
98	[REDACTED]	1
99	[REDACTED]	1
100	[REDACTED]	1

Tabela 65. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[REDACTED]	1
2	[REDACTED]	1



Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[REDACTED]	1
2	[REDACTED]	1
3	[REDACTED]	1
4	[REDACTED]	1
5	[REDACTED]	1
6	[REDACTED]	1
7	[REDACTED]	1
8	[REDACTED]	1
9	[REDACTED]	1
10	[REDACTED]	1
11	[REDACTED]	1
12	[REDACTED]	1
13	[REDACTED]	1
14	[REDACTED]	1
15	[REDACTED]	1
16	[REDACTED]	1
17	[REDACTED]	1
18	[REDACTED]	1
19	[REDACTED]	1
20	[REDACTED]	1
21	[REDACTED]	1
22	[REDACTED]	1
23	[REDACTED]	1
24	[REDACTED]	1
25	[REDACTED]	1
26	[REDACTED]	1
27	[REDACTED]	1
28	[REDACTED]	1
29	[REDACTED]	1
30	[REDACTED]	1
31	[REDACTED]	1
32	[REDACTED]	1
33	[REDACTED]	1
34	[REDACTED]	1
35	[REDACTED]	1
36	[REDACTED]	1
37	[REDACTED]	1
38	[REDACTED]	1
39	[REDACTED]	1
40	[REDACTED]	1
41	[REDACTED]	1
42	[REDACTED]	1
43	[REDACTED]	1
44	[REDACTED]	1
45	[REDACTED]	1
46	[REDACTED]	1
47	[REDACTED]	1
48	[REDACTED]	1
49	[REDACTED]	1
50	[REDACTED]	1
51	[REDACTED]	1
52	[REDACTED]	1
53	[REDACTED]	1
54	[REDACTED]	1
55	[REDACTED]	1
56	[REDACTED]	1
57	[REDACTED]	1
58	[REDACTED]	1
59	[REDACTED]	1
60	[REDACTED]	1
61	[REDACTED]	1
62	[REDACTED]	1
63	[REDACTED]	1
64	[REDACTED]	1
65	[REDACTED]	1
66	[REDACTED]	1
67	[REDACTED]	1
68	[REDACTED]	1
69	[REDACTED]	1
70	[REDACTED]	1
71	[REDACTED]	1
72	[REDACTED]	1
73	[REDACTED]	1
74	[REDACTED]	1
75	[REDACTED]	1
76	[REDACTED]	1
77	[REDACTED]	1
78	[REDACTED]	1
79	[REDACTED]	1
80	[REDACTED]	1
81	[REDACTED]	1
82	[REDACTED]	1
83	[REDACTED]	1
84	[REDACTED]	1
85	[REDACTED]	1
86	[REDACTED]	1
87	[REDACTED]	1
88	[REDACTED]	1
89	[REDACTED]	1
90	[REDACTED]	1
91	[REDACTED]	1
92	[REDACTED]	1
93	[REDACTED]	1
94	[REDACTED]	1
95	[REDACTED]	1
96	[REDACTED]	1
97	[REDACTED]	1
98	[REDACTED]	1
99	[REDACTED]	1
100	[REDACTED]	1

Strategia wyszukiwania wraz z liczbą trafień implementowana dnia 9 stycznia 2013 roku.

Tabela 66. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[REDACTED]	1
2	[REDACTED]	1
3	[REDACTED]	1
4	[REDACTED]	1
5	[REDACTED]	1
6	[REDACTED]	1
7	[REDACTED]	1
8	[REDACTED]	1
9	[REDACTED]	1
10	[REDACTED]	1



Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
■	██████████	■
■	████████████████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	████████████████████	■
■	██████████	■

Tabela 68. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie Cachtane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
■	██████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	██████████	■
■	████████████████████	■
■	████████████████████	■



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]







[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



### 3.11. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.12. Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed.....	23
Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie EmBase przez Elsevier.....	24
Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane.....	24
Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed.....	25
Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie EmBase przez Elsevier.....	26
Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane.....	27
Tabela 7. [REDACTED].....	[REDACTED]
[REDACTED].....	39
Tabela 8. [REDACTED].....	39
Tabela 9. [REDACTED].....	40
Tabela 10. Kryteria selekcji chorych przyjęte w badaniu [REDACTED].....	43
Tabela 11. Charakterystyka wyjściowa chorych włączanych do badania [REDACTED].....	43
Tabela 12. [REDACTED].....	[REDACTED]
[REDACTED].....	45
Tabela 13. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane [REDACTED].....	[REDACTED]
[REDACTED].....	46
Tabela 14. [REDACTED].....	47
Tabela 15. [REDACTED].....	48
Tabela 16. [REDACTED].....	49
Tabela 17. [REDACTED].....	[REDACTED]
[REDACTED].....	53
Tabela 18. [REDACTED].....	54
Tabela 19. [REDACTED].....	[REDACTED]
[REDACTED].....	57
Tabela 20. [REDACTED].....	58
Tabela 21. [REDACTED].....	60
Tabela 22. [REDACTED].....	61
Tabela 23. [REDACTED].....	[REDACTED]
[REDACTED].....	62
Tabela 24. [REDACTED].....	[REDACTED]
[REDACTED].....	63
Tabela 25. [REDACTED].....	[REDACTED]
[REDACTED].....	68
Tabela 26. Charakterystyka metodyki [REDACTED].....	[REDACTED]
[REDACTED].....	70
Tabela 27. Kryteria selekcji chorych [REDACTED].....	71
Tabela 28. Wyjściowa charakterystyka chorych [REDACTED].....	[REDACTED]
[REDACTED].....	72
Tabela 29. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane [REDACTED].....	[REDACTED]
[REDACTED].....	73
Tabela 30. Ocena skuteczności klinicznej afliberceptu [REDACTED].....	[REDACTED]
[REDACTED].....	74

Tabela 31.	.....	75
Tabela 32.	.....	78
Tabela 33.	.....	79
Tabela 34.	.....	79
Tabela 35.	.....	83
Tabela 36.	.....	85
Tabela 37.	.....	87
Tabela 38.	.....	89
Tabela 39.	.....	91
Tabela 40.	.....	93
Tabela 41.	.....	95
Tabela 42.	.....	97
Tabela 43.	.....	99
Tabela 44. Reakcje niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI	.....	102
Tabela 45. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania afliberceptu. .	.....	113
Tabela 46. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE:	.....	121
Tabela 47. Charakterystyka metadyki badania	.....	137
Tabela 48. Wynik oceny jakości badania	.....	138
Tabela 49. Kryteria selekcji przyjęte w badaniu	.....	139
Tabela 50. Charakterystyka wyjściowa chorych włączonych do badania	.....	139
Tabela 51. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane	.....	140
Tabela 52.	.....	141
Tabela 53.	.....	142
Tabela 54.	.....	143
Tabela 55.	.....	144
Tabela 56.	.....	145
Tabela 57.	.....	147

Tabela 58. [REDACTED] .....	149
Tabela 59. Ocena stanu sprawności według skali ECOG/WHO/Zubrod. ....	150
Tabela 60. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. ....	151
Tabela 61. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE. ....	151
Tabela 62. Kategorie odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST.....	152
Tabela 63. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed. ....	163
Tabela 64. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.....	164
Tabela 65. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.....	164
Tabela 66. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed. ....	165
Tabela 67. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.....	166
Tabela 68. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.....	167
Tabela 69. [REDACTED] .....	168
Tabela 70. [REDACTED] .....	172
Tabela 71. [REDACTED] .....	175
Tabela 72. [REDACTED] .....	177
Tabela 73. [REDACTED] .....	180
Tabela 74. Formularz ekstrakcji danych.....	183

### 3.13. Spis wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji [redacted]	37
Wykres 2. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji – [redacted]	38
Wykres 3. [redacted]	77
Wykres 4. [redacted]	91
Wykres 5. [redacted]	93
Wykres 6. [redacted]	94
Wykres 7. [redacted]	96
Wykres 8. [redacted]	98
Wykres 9. [redacted]	100