



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

**Εθνικόν και Καποδιστριακόν Πανεπιστήμιον  
Αθηνών**

ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ  
ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

Συστηματική Ανασκόπηση και Network Μετα-ανάλυση σε  
per os χορηγούμενα φάρμακα στο μεταστατικό καρκίνο  
παχέος εντέρου

ΜΑΡΙΑ ΑΒΡΑΜΟΠΟΥΛΟΥ

Διπλωματική Εργασία  
Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης  
«Κλινική Φαρμακευτική»

## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, Σοφία Μαρκαντώνη-Κυρούδη για την συμβολή της στη συγγραφή της παρούσας εργασίας. Συνέβαλε καθοριστικά τόσο με την ίδια την ανάθεση της συγκεκριμένης ερευνητικής εργασίας, όσο και με τις χρήσιμες παρατηρήσεις της για την εξαγωγή των συμπερασμάτων από την διεξαγωγή αυτής. Ταυτόχρονα, η βοήθεια της ήταν σημαντική σε όλο το διάστημα κατά το οποίο πραγματοποιούνταν η εργασία για την επίλυση τυχόν προβλημάτων που προέκυπταν.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα για την πραγματοποίηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας την Χαρά Κανή, Προϊσταμένη του τμήματος Σχεδιασμού και Παρακολούθησης Χορήγησης Φαρμάκων στη Διεύθυνση Φαρμάκου του Ε.Ο.Π.Υ.Υ. Μέσω της συνεργασίας μας, μου δόθηκε η δυνατότητα να έρθω σε επαφή με τις απαραίτητες γνώσεις και την μεθοδολογία για να διεξαχθεί η συστηματική ανασκόπηση/μετα-ανάλυση δικτύου. Ταυτόχρονα, συνέβαλε στην ίδια την υλοποίηση της εργασίας αυτής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής, Βαγγέλη Καραλή, Επικ. Καθηγητή, και Γεωργία Βαλσαμή, Αναπλ. Καθηγήτρια, για την προσοχή που έδωσαν στη συγκεκριμένη εργασία μου και τις επισημάνσεις τους.

## Περιεχόμενα

Κεφάλαιο 1: Καρκίνος του Παχέος Εντέρου .....	6
1.1 Εισαγωγή.....	6
1.2 Επιδημιολογία.....	6
1.3 Παράγοντες κινδύνου .....	6
1.4 Σημεία και Συμπτώματα .....	7
1.5 Θεραπεία Καρκίνου Παχέος Εντέρου .....	7
1.6 Μεταστατικός Καρκίνος Παχέος Εντέρου .....	8
1.6.1 Πρόγνωση και Στρατηγική Θεραπείας Μεταστατικού Καρκίνου Παχέος Εντέρου.....	8
1.6.2 Φαρμακοθεραπεία Μεταστατικού Καρκίνου Παχέος Εντέρου .....	9
1.6.3 Per os χορηγούμενα φάρμακα στην θεραπεία του Μεταστατικού Καρκίνου Παχέος Εντέρου .....	12
1.6.3.1 Τριφλουριδίνη-Τιπιρακίλη (TAS-102) .....	12
1.6.3.2 Ρεγοραφενίμπη.....	15
1.6.3.3 Νιντετανίμπη.....	20
Κεφάλαιο 2: Συστηματική Ανασκόπηση/ Μετα-ανάλυση/ Network μετα-ανάλυση.....	24
2.1 Τυχαιοποιημένη Κλινική Δοκιμή .....	24
2.2 Συστηματική Ανασκόπηση.....	24
2.3 Μετα-Ανάλυση.....	24
2.4 Λόγος Κινδύνων (Hazard Ratio, HR).....	25
2.5 Λόγος αναλογιών (Odds Ratio, OR) .....	26
2.6 Εκτίμηση κινδύνου μεροληψίας.....	26
2.7 Number Needed to Treat (NNT) .....	27
2.8 Μετα-ανάλυση δικτύου (Network meta-analysis) .....	28
2.9 GRADE .....	29
Κεφάλαιο 3: Ειδικό Μέρος .....	32
3.1 Εισαγωγή.....	32
3.2 Υλικά και Μέθοδοι.....	32
3.2.1 Κριτήρια για την επιλογή των μελετών για την συστηματική ανασκόπηση .....	32
3.2.2 Μέθοδος αναζήτησης.....	33
3.2.3 Συλλογή δεδομένων και ανάλυση.....	34
3.2.3.1 Επιλογή μελετών και εξαγωγή δεδομένων .....	34
3.2.3.2 Εκτίμηση κινδύνου μεροληψίας.....	35
3.2.3.2 Μέτρα για το αποτέλεσμα της θεραπείας .....	36

3.2.3.4 Σύνθεση δεδομένων .....	36
3.2.4 Αξιολόγηση ποιότητας δεδομένων (GRADE).....	37
3.2.5 Number Needed to Treat (NNT) .....	37
3.3 Αποτελέσματα .....	38
3.3.1 Αποτελέσματα της έρευνας μελετών .....	38
3.3.2 Μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση.....	40
3.3.3 Χαρακτηριστικά μελετών.....	41
3.3.4 Χαρακτηριστικά ασθενών.....	44
3.3.5 Εκτίμηση κινδύνου μεροληψίας.....	48
3.3.6 Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης .....	62
3.3.7 Υπολογισμός Number Needed to Treat (NNT) .....	67
3.3.8 Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης δικτύου (Network meta-analysis).....	68
3.3.9 Αξιολόγηση ποιότητας (GRADE) .....	68
3.4 Συζήτηση .....	71
3.5 Συμπεράσματα.....	74
Abstract.....	75
Περίληψη .....	77
Βιβλιογραφία.....	80

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

# Κεφάλαιο 1: Καρκίνος του Παχέος Εντέρου

## 1.1 Εισαγωγή

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί μία από τις συχνότερα εμφανιζόμενες μορφές καρκίνου στον σύγχρονο κόσμο. Ειδικότερα στην Ευρώπη είναι ο δεύτερος σε συχνότητα διάγνωσης καρκίνος, ενώ αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες θανάτου τόσο σε αυτήν όσο και παγκόσμια. [1]

## 1.2 Επιδημιολογία

Το 2012 καταγράφηκαν στην Ευρώπη 447000 νέα περιστατικά καρκίνου του παχέος εντέρου με τους θανάτους από αυτόν να φτάνουν τους 215000, ενώ παγκόσμια καταγράφηκαν 1.4 εκατομμύρια νέοι ασθενείς και 694000 θάνατοι. [1] Τα προβλεπόμενα ποσοστά θνητότητας από καρκίνο παχέος εντέρου στην Ευρώπη το 2018 είναι 15.8/100.000 άνδρες και 9.2/100.000 γυναίκες. Παρατηρείται δηλαδή μείωση της θνητότητας σε σχέση με το 2012 κατά 6.7 και 9.2 % αντίστοιχα. Μείωση μάλιστα προβλέπεται να παρατηρηθεί σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Οι διαφορές μεταξύ των φύλων μπορεί να οφείλονται εν μέρει στο γεγονός ότι ο κίνδυνος μειώνεται στις γυναίκες από την χρήση αντισυλληπτικών και θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης. Φαίνεται μάλιστα πως η θνητότητα αλλάζει ταχύτερα σε αυτόν σε σχέση με άλλους τύπους καρκίνου, σαν αποτέλεσμα των αλλαγών στην διαίτα και στον τρόπο ζωής. [2] Ειδικότερα, η αύξηση χορήγησης στον πληθυσμό ασπιρίνης προφυλακτικά ενάντια σε καρδιαγγειακές παθήσεις πιθανά συμβάλλει στην μείωση της εμφάνισης καρκίνου παχέος εντέρου. Ταυτόχρονα έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην αντιμετώπιση του συγκεκριμένου τύπου, ενώ ο προληπτικός έλεγχος φαίνεται να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικός στην μείωση τόσο της εμφάνισης όσο και της θνητότητας που σχετίζεται με αυτόν. [3]

## 1.3 Παράγοντες κινδύνου

Ο πρώτος παράγοντας κινδύνου για την παρουσίαση καρκίνου παχέος εντέρου είναι η ηλικία, όπως συμβαίνει άλλωστε με τους περισσότερους τύπους καρκίνου. Άλλοι παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισής του είναι η παχυσαρκία, η μειωμένη φυσική δραστηριότητα, το κάπνισμα, η αυξημένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος, η χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου, η μέτρια έως αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ καθώς και η πολύ χαμηλή

πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, δημητριακών. Στους κληρονομικούς και ιατρικούς παράγοντες κινδύνου συγκαταλέγονται το προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό (συγγενείς πρώτου βαθμού) καρκίνου παχέος εντέρου, το προσωπικό ιστορικό αδενωμάτων του παχέος εντέρου, καρκίνου των ωοθηκών, κληρονομικές γενετικές διαταραχές, όπως για παράδειγμα το σύνδρομο Lynch. Ακόμη, το ιστορικό φλεγμονωδών νόσων του εντέρου (ελκώδης κολίτιδα, νόσος του Crohn) και ο διαβήτης τύπου 2 ανήκουν σε αυτούς τους παράγοντες κινδύνου. Φαίνεται πως οι Αφροαμερικανοί εμφανίζουν μεγαλύτερη προδιάθεση ανάπτυξης του καρκίνου του παχέος εντέρου. [4]

#### 1.4 Σημεία και Συμπτώματα

Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν την πρωκτική αιμορραγία, την ανίχνευση αίματος στα κόπρανα, τις αλλαγές ως προς τις συνηθισμένες λειτουργίες του εντέρου ή του σχήματος των κοπράνων, την αίσθηση ότι το έντερο δεν αδειάζει πλήρως, τους κοιλιακούς πόνους ή κράμπες, την μειωμένη όρεξη και τέλος την απώλεια βάρους. Υπάρχουν βέβαια και περιπτώσεις όπου ο καρκίνος προκαλεί απώλεια αίματος που με την σειρά της οδηγεί σε εμφάνιση αναιμίας και άρα σε αίσθημα αδυναμίας και κόπωσης. Σε αρχικό στάδιο ο καρκίνος παχέος εντέρου δεν εμφανίζει συμπτώματα. [5]

#### 1.5 Θεραπεία Καρκίνου Παχέος Εντέρου

Η επιλογή της πιο κατάλληλης θεραπείας ενάντια στον καρκίνο του παχέος εντέρου ποικίλλει ανάλογα με παράγοντες όπως η φυσική κατάσταση του ασθενή, το μέγεθος του όγκου και η θέση του. Κύριο μέλημα στο πλαίσιο της θεραπείας του παραμένει η χειρουργική εξαίρεση του όγκου. Η ακριβής χειρουργική επέμβαση που ακολουθείται εξαρτάται με την σειρά της από παράγοντες όπως η θέση του όγκου και η εμφάνιση μεταστάσεων. Έτσι, μπορεί να απαιτηθεί ακόμη και η χειρουργική εκτομή μεγάλου τμήματος του εντέρου. [5]

Σε περίπτωση που δεν απαιτείται χειρουργείο, η θεραπεία του καρκίνου παχέος εντέρου μπορεί να αποτελείται από μεθόδους όπως η καυτηρίαση με ραδιοσυχνότητες, η κρυοχειρουργική. Για τη θεραπεία του αξιοποιούνται επίσης η χημειοθεραπεία, η στοχευμένη θεραπεία και η ακτινοθεραπεία. Ειδικότερα, η καυτηρίαση με ραδιοσυχνότητες συνίσταται στην καταστροφή των καρκινικών κυττάρων με χρήση ηλεκτροδίων που εισάγονται είτε απευθείας μέσα από το δέρμα είτε μέσω κοιλιακής τομής. Η κρυοχειρουργική σαν μέθοδος

επίσης αξιοποιεί τεχνικές που αποσκοπούν στην καταστροφή του καρκινικού ιστού. Η χημειοθεραπεία βασίζεται στην χορήγηση φαρμάκων για την αναστολή της ανάπτυξης του καρκίνου ή την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Το κύριο φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του καρκίνου παχέος εντέρου στο πλαίσιο της χημειοθεραπείας είναι η φθοριοουρακίλη (5- FU). Η ακτινοθεραπεία περιλαμβάνει την χρήση ακτίνων X ή άλλων ακτινολογικών μεθόδων για την εξουδετέρωση των καρκινικών κυττάρων. Τέλος, η στοχευμένη θεραπεία περιλαμβάνει την χρήση φαρμάκων ή άλλων μεθόδων για την καταπολέμηση των καρκινικών κυττάρων χωρίς να προκαλείται βλάβη σε άλλους ιστούς. [5]

## 1.6 Μεταστατικός Καρκίνος Παχέος Εντέρου

### 1.6.1 Πρόγνωση και Στρατηγική Θεραπείας Μεταστατικού Καρκίνου Παχέος Εντέρου

Ο συνολικός χρόνος επιβίωσης των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια. Μάλιστα, στις νεότερες κλινικές μελέτες, οι ασθενείς που συμμετέχουν παρουσιάζουν μέσο χρόνο επιβίωσης 30 μήνες, συχνά και περισσότερο. Η πρόοδος αυτή έγκειται σε μία σειρά παραγόντων, όπως είναι η βελτίωση της πρώτης γραμμής θεραπείας, η αξιοποίηση βιοδεικτών στην επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας, ο αυξημένος αριθμός εγχειρήσεων σε μεταστάσεις, κύρια ήπατος και πνεύμονα και τέλος η εισαγωγή νέων φαρμάκων και θεραπειών, που δίνουν την δυνατότητα εναλλαγής στα επιλεγόμενα σχήματα αντιμετώπισης. [6]

Η συνήθης στρατηγική που ακολουθείται, σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για τον μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου, έτσι ώστε να επιτευχθεί ο μέσος χρόνος επιβίωσης των 30 μηνών, περιλαμβάνει:

- 4-6 μήνες θεραπεία πρώτης γραμμής
- 4-6(-8) μήνες θεραπεία συντήρησης ή και διακοπή της φαρμακοθεραπείας εφόσον η πρώτη γραμμή θεραπείας ακολουθείται από χειρουργική επέμβαση
- 3 μήνες περίπου επανεισαγωγή στην θεραπεία πρώτης γραμμής
- 5-7 μήνες δεύτερη γραμμή θεραπείας
- Διακοπή της θεραπείας έως την λήψη απόφασης για την χορήγηση νέας γραμμής θεραπείας
- 3 μήνες θεραπεία τρίτης γραμμής (σε RAS wild type ασθενείς)
- Λίγοι μήνες χορήγησης εκ νέου της πρώτης γραμμής θεραπείας



- Τέλος μόνο παροχή της καλύτερης δυνατής υποστηρικτικής φροντίδας. [6]

## 1.6.2 Φαρμακοθεραπεία Μεταστατικού Καρκίνου Παχέος Εντέρου

### Θεραπεία πρώτης γραμμής

Τα χημειοθεραπευτικά σχήματα που χορηγούνται στα πλαίσια της πρώτης γραμμής θεραπείας έχουν σαν βάση μία φθοριοπυριμιδίνη, δηλαδή είτε την ενδοφλέβια χορηγούμενη φθοριοουρακίλη είτε την από του στόματος χορηγούμενη καπεσιταβίνη. Τα φάρμακα αυτά λαμβάνονται σε συνδυασμούς με τα χημειοθεραπευτικά οξαλιπλατίνη ή ιρινοτεκάνη.

Ταυτόχρονα, οι βιολογικοί παράγοντες ενδείκνυνται στην θεραπεία πρώτης γραμμής, εκτός από τις περιπτώσεις ασθενών στις οποίες αντενδείκνυνται, όπως η μειωμένη λειτουργία οργάνων, η ανεπάρκεια του καρδιαγγειακού συστήματος και η μειωμένη λειτουργικότητα του ασθενούς. Συνολικά, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για την πρώτη γραμμή θεραπείας, τα χημειοθεραπευτικά σχήματα που ενδείκνυνται ανάλογα με τον εκάστοτε χορηγούμενο βιολογικό παράγοντα είναι:

- Η μπεβασιζουμάμπη (αντίσωμα Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) χορηγείται σε συνδυασμό με ένα διπλό κυτταροτοξικό σχήμα, όπως το FOLFOX (λευκοβορίνη, φθοριοουρακίλη, οξαλιπλατίνη), το CAPOX (καπεσιταβίνη, οξαλιπλατίνη) και το FOLFIRI (φθοριοουρακίλη, ιρινοτεκάνη, λευκοβορίνη). Ακόμη, σε επιλεγμένους ασθενείς στους οποίους στόχος είναι η συρρίκνωση του όγκου, με βάση την φυσική τους κατάσταση, χορηγείται μαζί με το τριπλό κυτταροτοξικό σχήμα FOLFOXIRI (φθοριοουρακίλη, λευκοβορίνη, οξαλιπλατίνη, ιρινοτεκάνη). Τέλος, μπορεί να χορηγηθεί η μπεβασιζουμάμπη σε συνδυασμό με μονοθεραπεία φθοριοπυριμιδίνης σε ασθενείς που δεν ανέχονται επιθετική προσέγγιση θεραπείας.
- Τα αντισώματα EGFR χορηγούνται σε συνδυασμό με το χημειοθεραπευτικό σχήμα FOLFOX ή το FOLFIRI. Τα σχήματα που βασίζονται στην καπεσιταβίνη δεν θα πρέπει να συνδυάζονται με βιολογική θεραπεία που αποτελείται από αντισώματα EGFR. [6]

### Θεραπεία συντήρησης

- Στους ασθενείς που λαμβάνουν σαν πρώτη γραμμής θεραπεία FOLFOX ή CAPOX σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη θα πρέπει να εξεταστεί η χορήγηση θεραπείας

συντήρησης έπειτα από 8 κύκλους ή 6 αντίστοιχα. Η θεραπεία αυτή αποτελείται από φθοριοπυριμιδίνη μαζί με μεβεσισουμάμπη.

- Οι ασθενείς που ξεκίνησαν με FOLFIRI, θα πρέπει να συνεχίσουν την θεραπεία αυτή για όσο σημειώνεται συρρίκνωση του όγκου και η θεραπεία παραμένει καλά ανεκτή.
- Στους ασθενείς που λαμβάνουν FOLFOXIRI, με ή χωρίς μεβεσισουμάμπη, μπορεί να χορηγηθεί θεραπεία συντήρησης μιας φθοριοπυριμιδίνης με μεβεσισουμάμπη.
- Σε ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία φθοριοπυριμιδίνης με μεβεσισουμάμπη, προτείνεται η συνέχιση της θεραπείας ως έχει. [6]

### Θεραπεία δεύτερης γραμμής

Η έναρξη της θεραπείας δεύτερης γραμμής γίνεται εφόσον η πρώτη γραμμής πρέπει να αλλάξει. Αυτό συνήθως απαιτείται λόγω της αποτυχίας της θεραπείας πρώτης γραμμής, εφόσον παρατηρούνται σημάδια εξέλιξης της νόσου κατά την παρακολούθηση του ασθενή. Προϋπόθεση για την έναρξη αυτής είναι βέβαια η καλή φυσική κατάσταση του ασθενή και η επαρκής οργανική του λειτουργία. Η επιλογή της εξαρτάται άμεσα από τα φάρμακα που αποτελούν την πρώτη γραμμής. [6]

Σύμφωνα με μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε για τα φάρμακα που χορηγούνται σαν δεύτερης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου, ο συνδυασμός σχημάτων που περιλαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες, φαίνεται πως είναι ανώτερος ως προς την αποτελεσματικότητα. Μάλιστα φάνηκε πως η χορήγηση μεβεσισουμάμπης στα πλαίσια του σχήματος αυξάνει την αποτελεσματικότητα, χωρίς παράλληλη αύξηση τοξικότητας. Ταυτόχρονα, οι παράγοντες που εμπλέκονται στο μονοπάτι EGFR (κετουξιμάμπη, πανιτουμουμάμπη), φαίνεται να βελτιώνουν την επιβίωση με σημαντικά χειρότερη ανεκτικότητα από τους ασθενείς. [7]

Συνολικά, με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες, σαν δεύτερης γραμμής θεραπεία προτείνονται:

- Η χορήγηση ενός παράγοντα ενάντια στην αγγειογένεση (μεβεσισουμάμπη ή αφλιβερσέπτη) σε ασθενείς που δεν εμφανίζουν ανοχή στην μεβεσισουμάμπη.
- Η συνέχιση της χορήγησης μεβεσισουμάμπης σε ασθενείς που χορηγούνταν αυτή σαν θεραπεία πρώτης γραμμής, ή η λήψη αφλιβερσέπτης ή ραμουσιρουμάμπης σε συνδυασμό με FOLFIRI, όταν στο πλαίσιο της πρώτης γραμμής χορηγείται οξαλιπλατίνη, ή χορήγηση

αντισωμάτων EGFR σε συνδυασμό με FOLFIRI/ιρινοτεκάνη για τους ασθενείς που έχουν RAS (BRAF) άγριου τύπου (wild-type) ασθένεια.

- Η χορήγηση αφλιβερσέπτης ή ραμουσιρουμάμπης, σε συνδυασμό πάντα με FOLFIRI στους ασθενείς που εμφανίζουν γρήγορη εξέλιξη της νόσου κατά την χορήγηση μπεβασιζουμάμπης σαν θεραπεία πρώτης γραμμής, ενώ για τους ασθενείς που έχουν RAS (BRAF) άγριου τύπου (wild-type) ασθένεια και δεν έχουν λάβει αντισώματα EGFR, προτείνεται η χορήγησή τους σε συνδυασμό πάντα με χημειοθεραπευτικό σχήμα. [6]

### Τρίτη Γραμμή Θεραπείας

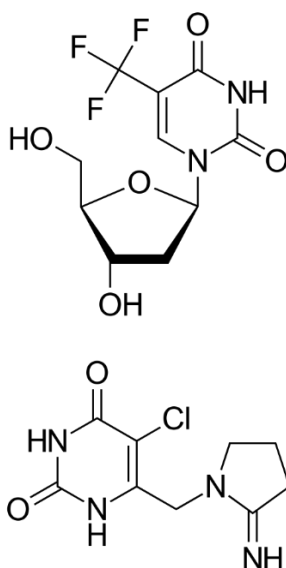
Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες, τα φάρμακα τα οποία χορηγούνται σαν τρίτη γραμμή θεραπείας σήμερα είναι:

- Σε ασθενείς RAS και BRAF άγριου τύπου (wild-type) η κετουξιμάμπη και η πανιτουμουμάμπη, εφόσον δεν έχουν λάβει προηγουμένως κάποιο αντίσωμα EGFR. Τα δύο αυτά φάρμακα χορηγούνται μόνο ενδοφλέβια.
- Η ρεγοραφενίμπη σε ασθενείς οι οποίοι προηγουμένως έχουν λάβει φθοριοπυριμιδίνη, οξαλιπλατίνη, ιρινοτεκάνη, μπεβασιζουμάμπη και σε ασθενείς RAS άγριου τύπου (wild-type) οι οποίοι έχουν λάβει αντισώματα EGFR. Χορηγείται από του στόματος.
- Η τριφλουριδίνη/τιπιρακίλη σε ασθενείς οι οποίοι προηγουμένως έχουν λάβει φθοριοπυριμιδίνη, οξαλιπλατίνη, ιρινοτεκάνη, μπεβασιζουμάμπη και σε ασθενείς RAS άγριου τύπου (wild-type) οι οποίοι έχουν λάβει αντισώματα EGFR. Αποτελεί φάρμακο χορηγούμενο per os. [6]

Τέλος, σήμερα είναι υπό έρευνα η χορήγηση νέων παραγόντων για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου με ανθεκτικότητα στις προηγούμενες γραμμές θεραπειών. Η νιντεδανίμπη αποτελεί έναν από του στόματος χορηγούμενο παράγοντα, του οποίου η δράση στο πεδίο αυτό είναι υπό διερεύνηση. [7]

### 1.6.3 Per os χορηγούμενα φάρμακα στην θεραπεία του Μεταστατικού Καρκίνου Παχέος Εντέρου

#### 1.6.3.1 Τριφλουριδίνη-Τιπιρακίλη (TAS-102)



**Εικόνα 1:** Χημική δομή μορίων τριφλουριδίνης (trifluridine) και τιπιρακίλης (tipitacil)

#### Φαρμακολογία-Μηχανισμός Δράσης

Η τριφλουριδίνη (trifluridine) αποτελεί φάρμακο η σύνθεση του οποίου πραγματοποιήθηκε από τον Heidelberger και τους συνεργάτες του το 1964. Η τριφλουριδίνη είναι ανάλογο της θυμιδίνης που εκδηλώνει την δράση της με δύο μηχανισμούς. Ειδικότερα, η τριφλουριδίνη αναστέλλει αναστρέψιμα την θυμιδυλική συνθετάση, ένα ένζυμο απαραίτητο για την σύνθεση του DNA, το οποίο είναι παρόμοιο με την φθοριοουρακίλη. Επίσης, ενσωματώνεται στο DNA κατά την αντιγραφή, με αποτέλεσμα το σπάσιμο της διπλής έλικας και συνεπακόλουθα την αποτροπή της διαίρεσης και του πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Με αυτόν τον τρόπο εκδηλώνει και την αντικαρκινική της δράση. Χορηγούμενη ενδοφλέβια εμφανίζει πολύ μικρό χρόνο ημίσειας ζωής (περίπου 12 λεπτά). Όταν χορηγείται per os γρήγορα μεταβολίζεται σε ανενεργή μορφή από το ένζυμο φωσφορυλάση της θυμιδίνης. [8]

Πιο συγκεκριμένα, η κινάση της θυμιδίνης καταλύει την μετατροπή της τριφλουριδίνης στην ενεργή φωσφορυλιωμένη μορφή (μονοφωσφορική τριφλουριδίνη), η οποία και συνδέεται αναστρέψιμα με την θυμιδυλική συνθετάση. Με αυτόν τον τρόπο εμποδίζεται η φυσιολογική παραγωγή θυμιδίνης, με αποτέλεσμα την λανθασμένη ενσωμάτωση της ουρακίλης στο DNA και κατ'επέκταση την πρόκληση βλάβης στην διπλή έλικα. Η αναστολή της θυμιδυλικής συνθετάσης διαρκεί για όσο συνεχίζεται η εισροή τριφλουριδίνης στο κύτταρο, ενώ η δράση της αποκαθίσταται γρήγορα μετά την απομάκρυνσή της. Ταυτόχρονα, σαν αποτέλεσμα νέων φωσφορυλιώσεων, η τριφλουριδίνη μετατρέπεται στην τριφωσφορική μορφή της, η οποία άμεσα ενσωματώνεται στο DNA και προκαλεί σπασίματα στην διπλή έλικα. [9]

Η τριφλουριδίνη διατηρεί κυτταροτοξική δράση σε καρκινικά κύτταρα ανθεκτικά στην 5-φλουορουρακίλη. Σε μελέτη [10] παρατηρήθηκε ευαισθησία στην βραχυπρόθεσμη έκθεση σε τριφλουριδίνη σε κυτταρικές σειρές από καρκινικά κύτταρα παχέος εντέρου ανθεκτικά στην 5-φλουορουρακίλη. Σε διαφορετική μελέτη [11] επιβεβαιώθηκε το αποτέλεσμα αυτό με την χρήση του φαρμάκου TAS-102, όπου ανιχνεύθηκε σαν κύριος κυτταροτοξικός μηχανισμός δράσης στα ανθεκτικά στην 5-φλουορουρακίλη κύτταρα η λανθασμένη ενσωμάτωση στην διπλή έλικα του DNA. Πιθανά η διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των δύο αυτών φαρμάκων να εξηγείται από το γεγονός ότι η τριφλουριδίνη δεν προστατεύεται από την αυτοφαγία όπως η 5-φλουορουρακίλη. [9]

Η τριφλουριδίνη χρησιμοποιήθηκε αρχικά σε οφθαλμικό διάλυμα ενάντια στον έρπητα, λόγω της αντιικής της δράσης. Λόγω του φαρμακοκινητικού της προφίλ οι κλινικές μελέτες για την τριφλουριδίνη διακόπηκαν για πολλά χρόνια. Ο στόχος για να μπορέσει να χρησιμοποιηθεί για την αντικαρκινική της δράση ήταν να αυξηθεί η βιοδιαθεσιμότητά της, με μηχανισμούς όπως η αναστολή του μεταβολισμού της. [9]

Τον σκοπό αυτό εξυπηρέτησε ο συνδυασμός της με το φάρμακο τιπιρακίλη (tipiracil). Η τιπιρακίλη είναι αναστολέας της φωσφορυλάσης της θυμιδίνης. Επομένως, χορηγούμενη μαζί με την τριφλουριδίνη βελτιώνει το φαρμακοκινητικό της προφίλ, αυξάνοντας την συγκέντρωσή της και την αντικαρκινική της δράση. [8]

Το φάρμακο TAS-102 αποτελείται από τον συνδυασμό τριφλουριδίνης-τιπιρακίλης σε αναλογία 1:0.5 (Εικόνα 1). Η δοσολογία καθορίζεται από το συστατικό τριφλουριδίνη. Αυτό διότι αποδείχθηκε πως η συγκέντρωση της τιπιρακίλης πάνω από 0.5 M, προκαλούσε μεγαλύτερη τοξικότητα χωρίς την ανάλογη συνεισφορά στην αντιμετώπιση της εξέλιξης του καρκίνου. [8,9]

## Ενδείξεις

Το TAS-102 εγκρίθηκε για πρώτη φορά στην Ιαπωνία τον Μάρτιο του 2015 για την θεραπεία ασθενών με ανεγχείρητο, προχωρημένο ή επανερχόμενο καρκίνο του παχέος εντέρου ανθεκτικό στην ενδεικνυόμενη θεραπεία. Αντίστοιχα εγκρίθηκε στην Αμερική τον Σεπτέμβριο του 2015, έπειτα από την ολοκλήρωση της κλινικής μελέτης RECURSE. [9] Σήμερα ενδείκνυται για την θεραπεία ενήλικων ασθενών με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου, οι οποίοι έχουν προηγουμένως λάβει τα φάρμακα που ενδείκνυνται σαν θεραπεία πρώτης και δεύτερης γραμμής σε αυτόν ή που δεν μπορούν να είναι υποψήφιοι για την λήψη αυτών των φαρμάκων. [12]

## Δοσολογία

Το φάρμακο TAS-102 χορηγείται per os σε δισκία. Υπάρχουν δύο διαθέσιμα είδη δισκίων, με περιεκτικότητες ως προς τα δύο συστατικά τα 15 mg τριφλουριδίνης/ 6.14 mg τιπρακίλης και 20 mg τριφλουριδίνης/ 8.19 mg τιπρακίλης αντίστοιχα. Η προτεινόμενη αρχική δοσολογία είναι στα 35 mg/m<sup>2</sup>, σε δοσολογικό σχήμα 2 φορές ημερησίως τις ημέρες 1-5 και 8-12 ενός κύκλου θεραπείας 28 ημερών. Η μέγιστη δόση του συστατικού τριφλουριδίνης μπορεί να φτάσει στα 80 mg. Οι κύκλοι συνεχίζονται μέχρι να εμφανιστεί επιδείνωση της ασθένειας ή ανεπίτρεπτη τοξικότητα από το φάρμακο. [8]

Τροποποιήσεις στην δοσολογία ή καθυστέρηση στην συνέχιση της θεραπείας προτείνονται σε περίπτωση εμφάνισης ουδετεροπενίας, θρομβοκυτοπενίας, καθώς και μη αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού 3 ή 4. Από την στιγμή που αποκαθίσταται ο αριθμός των κυττάρων, το TAS-102 μπορεί να χορηγηθεί εκ νέου σε δόση μειωμένη κατά 5 mg/m<sup>2</sup> από την προηγούμενη. Η ελάχιστη δόση που θα πρέπει να χορηγείται είναι στα 20 mg/m<sup>2</sup>, δύο φορές την ημέρα, έπειτα από τρεις το πολύ μειώσεις στην δοσολογία. Η δόση δεν θα πρέπει να αυξάνεται στη συνέχεια. [8]

Το TAS-102 προτείνεται να λαμβάνεται σε διάστημα μίας ώρας από το πρωινό και το βραδινό γεύμα. Αυτό διότι σε ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα υψηλή σε θερμίδες και λιπαρά παρατηρήθηκε μείωση της μέγιστης συγκέντρωσης C<sub>max</sub> της τριφλουριδίνης. Η αυξημένη μέγιστη συγκέντρωση C<sub>max</sub> όμως της τριφλουριδίνης έχει συσχετιστεί με μειωμένα επίπεδα ουδετερόφιλων. Επομένως θεωρείται πως το παραπάνω δοσολογικό σχήμα είναι ασφαλέστερο, διότι μειώνει τον κίνδυνο σοβαρής ουδετεροπενίας. [8]

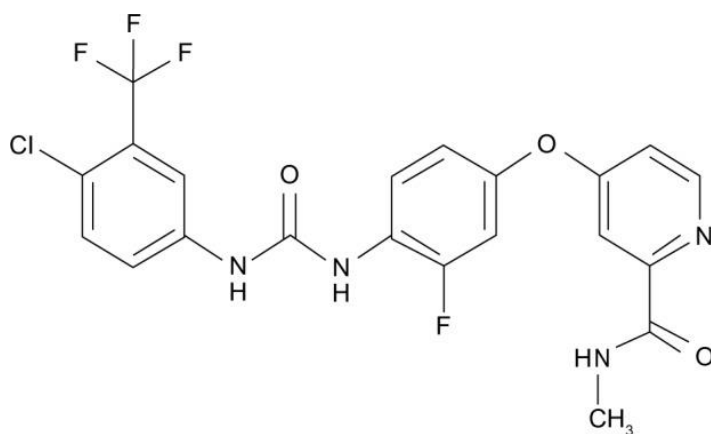
## Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Η ουδετεροπενία αποτελεί την συχνότερα εμφανιζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια σε ασθενείς που θεραπεύονται με το φάρμακο TAS-102. Μάλιστα σε κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν απαιτήσε τουλάχιστον μία μείωση της δόσης ή και διακοπή της θεραπείας στο ένα τρίτο των ασθενών. Άλλες συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η λευκοπενία, η λεμφοκυτταροπενία, η αναιμία, η ναυτία, η απώλεια όρεξης, η κόπωση και η διάρροια. [13]

Στην κλινική μελέτη RECOURSE [14] (πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, φάση 3), σύμφωνα με την αναφορά για την ασφάλεια του TAS-102, βρέθηκε σε γενικές γραμμές καλά ανεκτό. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ουδετεροπενία που εμφανίστηκε στο 38% των ασθενών και η λευκοπενία που εμφανίστηκε στο 21%. Το 4% μάλιστα εμφάνισε εμπύρετη ουδετεροπενία.

Σύμφωνα με την ανάλυση των υποπληθυσμών της RECOURSE, στον ευρωπαϊκό υποπληθυσμό η πιο συχνή και κλινικά σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν επίσης η ουδετεροπενία. Ως προς την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των υποπληθυσμών από Ευρώπη, Αμερική, Ιαπωνία. [15]

### 1.6.3.2 Ρεγοραφενίμπη



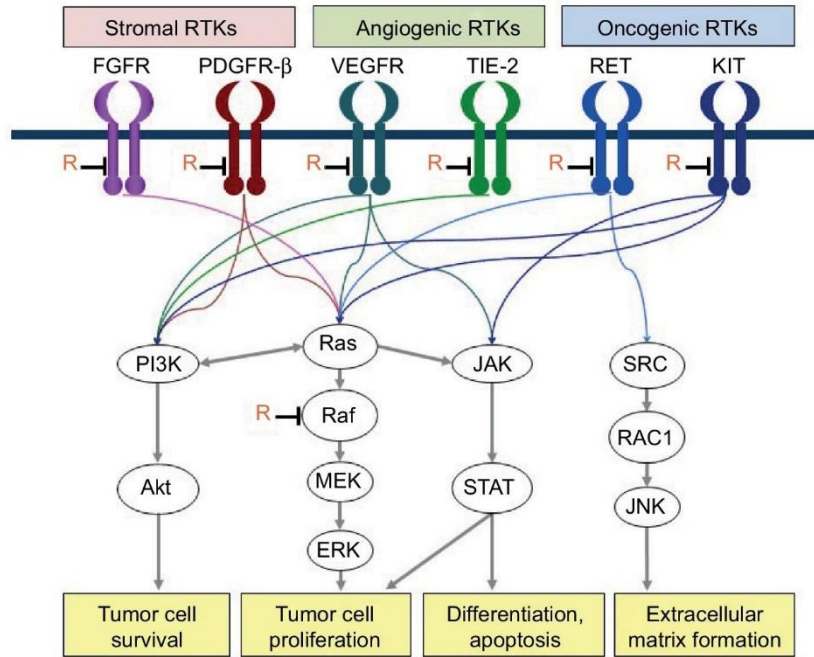
**Εικόνα 2:** Χημική δομή ρεγοραφενίμπης (regorafenib)

## Φαρμακολογία- Μηχανισμός Δράσης

Η ρεγοραφενίμπη (regorafenib), 4-[4-({[4-χλωρο-3-(τριφθορομεθυλ)φαινυλ] καρβαμιόλο} αμινο)-3-φθοροφαινόξυ]-N-μεθυλοπυριδινό-2-καρβοξαμίδιο) (Εικόνα 2) ανήκει στην κατηγορία των αντιαγγειογενετικών παραγόντων, μαζί με φάρμακα όπως η μπεβασιζουμάμπη και η αφλιβερσέπτη. Όσον αφορά στην παθολογική αγγειογένεση στον καρκίνο, η οικογένεια VEGF υποδοχέων και συνδετών τους αποτελεί ένα αρκετά μελετημένο μονοπάτι που συνδέεται με αυτήν. Οι υποδοχείς της οικογένειας αυτής έχουν δράση τυροσινικών κινασών. Η αλληλεπίδραση του συνδέτη VEGF-A με τον υποδοχέα VEGF-2 φαίνεται πως παίζει τον σημαντικότερο ρόλο στην εκδήλωση της αγγειογενετικής του δράσης στους όγκους. Η δράση του VEGF-1 ως προς την αγγειογένεση δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, βέβαια οι συνδέτες του VEGF-B και PlGF φαίνεται πως συμβάλλουν στην διατήρηση των αγγείων στους όγκους, χωρίς να παίζουν ιδιαίτερο ρόλο στην δημιουργία νέων αγγείων. [16]

Η ρεγοραφενίμπη αποτελεί ένα μικρό μόριο που λειτουργεί σαν αναστολέας κινασών. Πιο συγκεκριμένα, στοχεύει σε ένα μεγάλο εύρος τυροσινικών κινασών, οι οποίες εμπλέκονται στην ογκογένεση, στην αγγειογένεση στους όγκους και στην διατήρηση του μικροπεριβάλλοντος του όγκου. Ορισμένες από τις κινάσες οι οποίες αναστέλλονται από την ρεγοραφενίμπη είναι οι: VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, υποδοχείς αυξητικών παραγόντων ινοβλαστών, υποδοχείς αυξητικών παραγόντων επαγόμενων από αιμοπετάλια, οι RET, TIE-2, DDR2, RAF-1, BRAF, BRAF V600E (Εικόνα 3). Η ρεγοραφενίμπη επομένως έχει μεγάλο εύρος στόχων, που δεν περιορίζεται μόνο στο μονοπάτι που καθορίζεται από την δράση της οικογένειας VEGF. [16]





**Εικόνα 3:** Μηχανισμός δράσης ρεγοραφενίμπης (regorafenib) [17]

### Ενδείξεις

Η ρεγοραφενίμπη εγκρίθηκε το 2012 από τον FDA για την αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου παχέος εντέρου. [17] Σήμερα οι ενδείξεις του φαρμάκου αυτού σαν μονοθεραπεία είναι:

1. Ο μεταστατικός καρκίνος του παχέος εντέρου σε ασθενείς που είτε τους έχουν προηγουμένως χορηγηθεί τα φάρμακα που ενδείκνυνται σαν πρώτης και δεύτερης γραμμής θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου παχέος εντέρου είτε δεν μπορούν να θεωρηθούν υποψήφιοι να τα λάβουν.

2. Οι μη εγχειρήσιμοι ή μεταστατικοί γαστρεντερικοί στρωματικοί όγκοι που είτε συνεχίζουν να εξελίσσονται είτε είναι μη ανεκτικοί σε θεραπεία με ιματινίμπη και σουνιτινίμπη

3. Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα που έχει προηγουμένως αντιμετωπιστεί με σοραφενίμπη. [18]

## Δοσολογία

Η ρεγοραφενίμπη λαμβάνεται per os σε δισκία. Το ενδεικνυόμενο δοσολογικό σχήμα είναι 160 mg (4 δισκία των 40 mg) μία φορά την ημέρα για 21 ημέρες και 7 ημέρες διακοπή της χορήγησής της. Το σχήμα αυτό αφορά σε κύκλο θεραπείας 4 εβδομάδων. [17]

Στο δοσολογικό σχήμα αυτό βέβαια παρατηρείται σε μεγάλη συχνότητα εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Στην κλινική πράξη επομένως έχει παρατηρηθεί κακή ανεκτικότητα στην ρεγοραφενίμπη η οποία οδηγεί συχνά τόσο σε μείωση της δόσης όσο και σε διακοπή της χορήγησής της.

Γενικά προτείνεται στενή παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών της ρεγοραφενίμπης ειδικά κατά την διάρκεια των δύο πρώτων κύκλων και τροποποίηση των δόσεών της όταν αυτό κρίνεται απαραίτητο. Φαίνεται πως όταν η παρέμβαση αυτή γίνεται έγκαιρα αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, όπως τουλάχιστον προκύπτει από post hoc ανάλυση ασφάλειας που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της δοκιμής CORRECT. [17]

## Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζει η ρεγοραφενίμπη είναι το σύνδρομο δερματικής αντίδρασης σε χέρια-πόδια, το εξάνθημα ή απολέπιση, η στοματίτιδα, η διάρροια, η υπέρταση, οι ηπατικές ανωμαλίες και η κόπωση. [19]

### *Σύνδρομο δερματικής αντίδρασης χεριών-ποδιών*

Αποτελεί την πλέον συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της ρεγοραφενίμπης. Η συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια αφορά στο δέρμα και χαρακτηρίζεται από τοπική υπερκεράτωση που μπορεί να περιβάλλεται από ερυθριματώδεις περιοχές. Το όνομα του συνδρόμου προκύπτει από το ότι οι περιοχές του δέρματος που επηρεάζονται περισσότερο είναι αυτές που υφίστανται την μεγαλύτερη πίεση. Δηλαδή αφορά κύρια στις παλάμες, στα δάχτυλα των χεριών, στα πέλματα, στα δάχτυλα των ποδιών.

Το σύνδρομο αυτό συνήθως εμφανίζεται στις δύο πρώτες εβδομάδες θεραπείας. Μολονότι δεν αποτελεί κίνδυνο για την ζωή του ασθενή και μπορεί να αντιμετωπιστεί επηρεάζει ιδιαίτερα αρνητικά την ποιότητα ζωής του. Απαιτείται στενή παρακολούθηση του

ασθενή κατά τους δύο πρώτους κύκλους. Ειδικότερα απαιτείται εκτίμηση από ειδικό σε εβδομαδιαία βάση, ενώ από τον τρίτο κύκλο και μετά απαιτείται εκτίμηση τουλάχιστον κάθε τέσσερις εβδομάδες. [19]

### *Εξάνθημα*

Το εξάνθημα που προκαλείται από την ρεγοραφενίμπη συνήθως εμφανίζεται στον πρώτο κύκλο θεραπείας. Προτείνεται στενή παρακολούθηση του ασθενούς για τους δύο πρώτους κύκλους σε εβδομαδιαία βάση, σε συνδυασμό με την εκτίμηση της εμφάνισης συνδρόμου δερματικής αντίδρασης χεριών-ποδιών. Στην συνέχεια η εκτίμηση μπορεί να περιοριστεί σε μηνιαία βάση. Το εξάνθημα αυτό με κατάλληλη θεραπεία και τροποποίηση των δόσεων συνήθως υποχωρεί. [19]

### *Υπέρταση*

Η αρτηριακή υπέρταση που προκαλείται από την ρεγοραφενίμπη αποτελεί προσωρινό φαινόμενο. Μετά την διακοπή του φαρμάκου η αρτηριακή πίεση υποχωρεί στον ασθενή. Η υπέρταση κατά την διάρκεια της θεραπείας αντιμετωπίζεται χωρίς σημαντικές συνέπειες για την ποιότητα ζωής του ασθενούς. [19]

### *Στοματίτιδα*

Η στοματίτιδα που προκαλείται από ρεγοραφενίμπη συνήθως εμφανίζεται εντός 5 έως 14 ημερών από την έναρξη ενός κύκλου θεραπείας. [19]

### *Κόπωση*

Η κόπωση θα πρέπει να παρακολουθείται σε εβδομαδιαία βάση κατά τους δύο πρώτους κύκλους θεραπείας με ρεγοραφενίμπη. Στην συνέχεια, θα πρέπει να παρακολουθείται κάθε δύο εβδομάδες. Επειδή η κόπωση είναι ένα σύμπτωμα ενοχλητικό για τον ασθενή, το οποίο τον περιορίζει σημαντικά στην καθημερινή του δραστηριότητα είναι απαραίτητο σε περίπτωση εμφάνισης κόπωσης επαγόμενης από το φάρμακο να βρίσκει ο ασθενής τον απαιτούμενο

χρόνο μέσα στην ημέρα να ξεκουραστεί. Φαίνεται ότι η ήπια άσκηση βοηθά στην κατεύθυνση αυτή. [19]

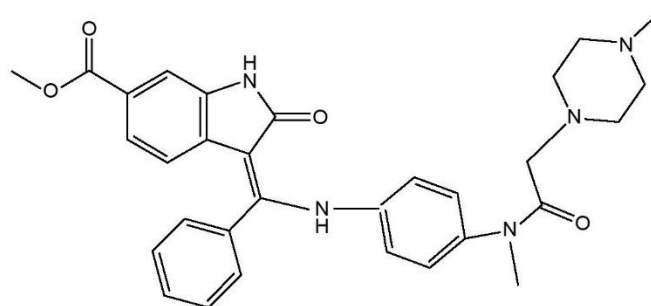
### Ηπατικές ανωμαλίες

Η εμφάνιση ηπατικών ανωμαλιών στις εργαστηριακές εξετάσεις είναι ιδιαίτερα συχνή κατά την λήψη ρεγοραφενίμπης. Μάλιστα, μπορεί η χορήγησή της να οδηγήσει σε σοβαρή ηπατοτοξικότητα, με χαρακτηριστικά συμπτώματα το κίτρινο χρώμα σε δέρμα και μάτια, την ναυτία και τον έμετο, το σκούρο χρώμα στα ούρα και τις αλλαγές στις συνήθειες του ύπνου. Για τον λόγο αυτό κρίνεται απαραίτητη η παρακολούθηση κάθε δύο εβδομάδες για τους δύο πρώτους κύκλους της των τρανσαμινασών (ALT και AST) και της χολερυθρίνης. [19]

### Διάρροια

Η εμφάνιση διάρροιας βαθμού 1 ή 2 είναι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της ρεγοραφενίμπης. Η αντιμετώπισή της γίνεται με λοπεραμίδη. Στην περίπτωση που όμως δεν αντιμετωπίζεται επαρκώς, όπως όταν η διάρροια είναι βαθμού 3 ή μεγαλύτερου απαιτείται ενυδάτωση και πιθανά εισαγωγή σε νοσοκομείο. [19]

### 1.6.3.3 Νιντεδανίμπη



**Nintedanib (BIBF 1120)**

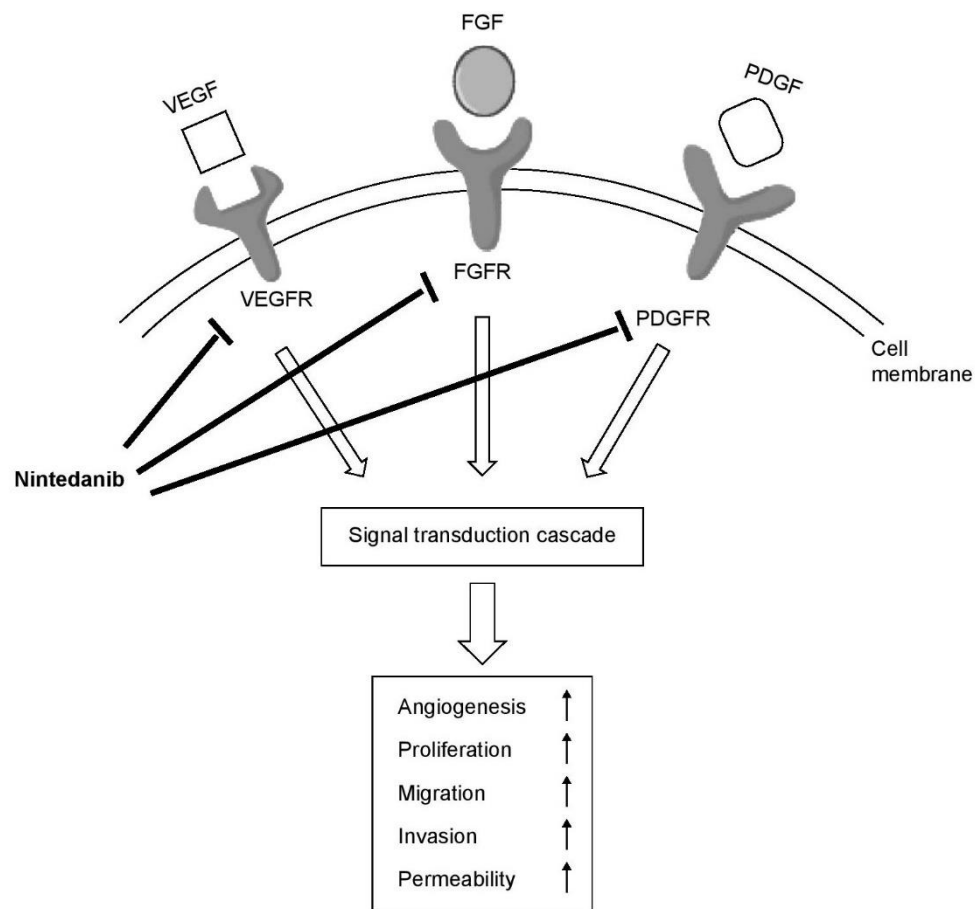
Chemical name: (Z)-methyl 3-((4-(N-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido)phenylamino)(phenyl)methylene)-2-oxindoline-6-carboxylate

**Εικόνα 4:** Χημική δομή και ονομασία Νιντεδανίμπης κατά IUPAC. [20]

## Μηχανισμός δράσης- Φαρμακολογία

Η νιντεδανίμη (nintedanib) ή BIBF 1120, χημική ονομασία: (Z)-μεθυλ3-((4-(Nμεθυλ-2-(4μεθυλοπιπεραζιν-1-υλ)ακεταμιδο)φαινυλαμινο)φαινυλ)μεθυλενο)-2-οξοϊνολινο-6-καρβοξυλάτη) (Εικόνα 4) ανήκει στην κατηγορία των αναστολέων τυροσινικών κινασών. Μάλιστα, αποτελεί τριπλό αναστολέα αγγειοκινασών. Ειδικότερα όσον αφορά στον μηχανισμό δράσης της αναστέλλει τα αγγειογενετικά μονοπάτια που μεσολαβούνται από τους VEGFR 1/2/3, FGFR 1/2/3 και PDGFR $\alpha/\beta$  με μεγάλη ακρίβεια (Εικόνα 5). Η νιντεδανίμη προσδένεται στους υποδοχείς αυτούς, μέσω συναγωνισμού στο θυλάκιο που προσδένεται το ATP. Επομένως, εμπλέκεται στον διμερισμό του υποδοχέα και εμποδίζει την διάδοση του ενδοκυττάριου σήματος, η οποία παίζει κομβικό ρόλο στην επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων που συνδέονται με την αγγειογένεση. [20]

Η νιντεδανίμη επίσης αναστέλλει κινάσες που δεν αποτελούν υποδοχείς, όπως η τυροσινική κινάση Flt-3, το πρωτο-ογκογονίδιο Ret, οι τυροσινικές κινάσες Lck, Lyn, Src. [20]



**Εικόνα 5:** Ο μηχανισμός δράσης της νιντεδανίμης. [20]

Η νιντεδανίμπη, όπως και τα φάρμακα τα οποία αναλύθηκαν στα προηγούμενα κεφάλαια, χορηγείται per os.

### Ενδείξεις

Η νιντεδανίμπη ενδείκνυται σε συνδυασμό με δοσεταξέλη για την θεραπεία ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο, μεταστατικό ή τοπικά υποτροπιάζοντα μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, ιστολογίας αδenoκαρκινώματος, μετά από την πρώτη γραμμή χημειοθεραπείας. Πρόσφατα εγκρίθηκε για την θεραπεία της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης, αποτελώντας την πρώτη στοχευμένη θεραπεία για την νόσο αυτή. [21]

Η νιντεδανίμπη δεν έχει πάρει ένδειξη για μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου. Λόγω των υποσχόμενων αποτελεσμάτων μελετών φάσης 2 για την δράση της νιντεδανίμπης ενάντια σε συμπαγείς όγκους, πραγματοποιήθηκε η πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3, LUME Colon-1, σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου ανθεκτικό στην ενδεικνυόμενη χημειοθεραπεία και στους βιολογικούς παράγοντες, με σκοπό την διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειάς της στους ασθενείς αυτούς. [21]

### Δοσολογία

Η νιντεδανίμπη χορηγήθηκε σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου στην μελέτη LUME Colon-1. Η δοσολογία στην οποία χορηγήθηκε ήταν τα 200 mg 2 φορές την ημέρα για κύκλο 21 ημερών. Όπου απαιτούνταν πραγματοποιήθηκε μείωση στα 150 ή και στα 100 mg 2 φορές την ημέρα. [21]

### Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης LUME Colon-1, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφηκαν στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε η νιντεδανίμπη ήταν η διάρροια (45.57%), η ναυτία (42.45%), ο έμετος (38.8%), η απώλεια όρεξης (33.33%), η κόπωση (29.43%), η αρτηριακή υπέρταση (10.94%), οι ηπατικές ανωμαλίες (23.44%), ο κοιλιακός πόνος (16.93%), η δυσκοιλιότητα (16.93%) και ο βήχας (10.94%). Επίσης, καταγράφηκαν γενικές διαταραχές, όπως ασθένεια (14.06%) και πυρεξία

(13.8%). Η πιο συχνή σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που εμφανίστηκε ήταν η εξέλιξη του κακοήθους νεοπλασματος (7.03%). Ακόμη καταγράφηκε δύσπνοια σε ποσοστό 3.13%. [22]

## Κεφάλαιο 2: Συστηματική Ανασκόπηση/ Μετα-ανάλυση/ Network μετα-ανάλυση

### 2.1 Τυχαιοποιημένη Κλινική Δοκιμή

Η τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (randomized controlled trial, RCT) αποτελεί μελέτη στην οποία οι συμμετέχοντες μοιράζονται τυχαία σε δύο ομάδες για την σύγκριση των αποτελεσμάτων δύο θεραπειών ή γενικότερα δύο παρεμβάσεων. Δημιουργώντας τις ομάδες τυχαία, αυτές θα πρέπει να είναι όμοιες μεταξύ τους και η σύγκριση των θεραπειών να γίνεται δίκαια. Κατά την διεξαγωγή της μελέτης δεν είναι γνωστό ποια παρέμβαση είναι καλύτερη.

### 2.2 Συστηματική Ανασκόπηση

Η συστηματική ανασκόπηση περιλαμβάνει την συλλογή όλων των εμπειρικών δεδομένων που συνάδουν με τα κριτήρια επιλογής μελετών, τα οποία έχουν τεθεί με σκοπό την απάντηση συγκεκριμένων ερευνητικών ερωτημάτων. Στο πλαίσιο της συστηματικής ανασκόπησης, αξιοποιούνται συστηματικές μέθοδοι για την εξαγωγή συμπερασμάτων και την λήψη κλινικών αποφάσεων, εξασφαλίζοντας την ελαχιστοποίηση της μεροληψίας. Κύρια χαρακτηριστικά της είναι:

- Ένα σαφές σύνολο στόχων με καθορισμένα κριτήρια επιλογής μελετών
- Η μεθοδολογία που παρουσιάζει επαναληψιμότητα
- Η συστηματική έρευνα για ανεύρεση όλων των μελετών που ταιριάζουν με τα κριτήρια επιλογής
- Η εκτίμηση της αξιοπιστίας των στοιχείων από τις επιλεγμένες μελέτες μέσω της εκτίμησης του κινδύνου μεροληψίας
- Η συστηματική παρουσίαση των χαρακτηριστικών και των αποτελεσμάτων των επιλεγμένων μελετών [23]

### 2.3 Μετα-Ανάλυση

Η μετα-ανάλυση αξιοποιεί στατιστικές μεθόδους για να συνοψίσει τα αποτελέσματα ανεξάρτητων μεταξύ τους μελετών. Ουσιαστικά είναι τμήμα της συστηματικής ανασκόπησης. Έτσι, συχνά στις συστηματικές ανασκοπήσεις περιλαμβάνεται η μετα-ανάλυση. Η μετα-



ανάλυση όμως μπορεί να παρέχει πιο ακριβείς εκτιμήσεις των αποτελεσμάτων μίας παρέμβασης στην υγεία, με βάση τα αποτελέσματα των επιλεγμένων μελετών, σε σχέση με την ανασκόπηση. [23]

Πιο συγκεκριμένα, η μετα-ανάλυση περιλαμβάνει την σύγκριση ενός ζεύγους παρεμβάσεων. Συχνά μέσω αυτής γίνεται η σύγκριση μιας θεραπείας με placebo.

Η εκπλήρωση του σκοπού μιας μετα-ανάλυσης, συνδέεται με την δυνατότητα που παρέχει, περιλαμβάνοντας τα αποτελέσματα πολλών μικρών μελετών, στις οποίες δεν θα μπορούσε να είναι ανιχνεύσιμη μια στατιστικά σημαντική διαφορά, να ανιχνεύονται εν τέλει διαφορές στις παρεμβάσεις. [24]

Η συστηματική ανασκόπηση και η μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (RCTs) αποτελούν σημαντικά εργαλεία για την έγκριση φαρμάκων, για την λήψη κλινικών αποφάσεων και την δημιουργία κλινικών πρωτοκόλλων.

## 2.4 Λόγος Κινδύνων (Hazard Ratio, HR)

Τα δεδομένα χρόνου έως το συμβάν (Time-to-event), αναφέρονται στο κατά πόσον συμβαίνει ένα γεγονός, ταυτόχρονα με τον χρόνο στον οποίο αυτό συμβαίνει. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η συνολική επιβίωση (overall survival OS) και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (progression free survival, PFS), καθώς και στα δύο είναι εξίσου σημαντική η επιβίωση με τον χρόνο για τον οποίο αυτή παρατείνεται από μία παρέμβαση. [25] Τα δεδομένα αυτά μπορούν να περιγραφούν ικανοποιητικά από το στατιστικό μέγεθος του λόγου κινδύνων (hazard ratio, HR).

Όσον αφορά στα δεδομένα χρόνου έως το συμβάν (Time-to-event) επιβίωσης, το HR εκφράζει την συνολική μείωση του κινδύνου θανάτου από την θεραπεία σε σχέση με την ομάδα ελέγχου για όσο διάστημα οι ασθενείς την λαμβάνουν. Σαν μέγεθος, συνοψίζει την διαφορά μεταξύ δύο καμπυλών Kaplan-Meier. [25]

Η μετα-ανάλυση δεδομένων χρόνου έως το συμβάν απαιτεί την εξαγωγή του λόγου κινδύνων (hazard ratio, HR) από την κάθε μελέτη που ικανοποιεί τα κριτήρια εισαγωγής στην μετα-ανάλυση. Στην συνέχεια, υπολογίζεται για κάθε μελέτη ο λογάριθμος  $\log HR$ , καθώς και η τυπική του απόκλιση (standard error, SE). Τα μεγέθη αυτά χρησιμοποιούνται για την διεξαγωγή της μετα-ανάλυσης.

## 2.5 Λόγος αναλογιών (Odds Ratio, OR)

Ως διχοτομικά δεδομένα (dichotomous data) χαρακτηρίζονται αυτά τα οποία ενέχουν για κάθε συμμετέχοντα στην μελέτη δύο πιθανότητες, για παράδειγμα κλινική βελτίωση ή όχι κλινική βελτίωση. Στις κλινικές μελέτες, τα πιο συχνά στατιστικά μεγέθη που χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν το αποτέλεσμα αυτού του είδους δεδομένων, είναι τα: risk ratio (RR), odds ratio (OR), risk difference (RD), number needed to treat (NNT).

Το στατιστικό μέγεθος λόγος αναλογιών (odds ratio, OR) υπολογίζεται από τον τύπο: πιθανότητα συμβάντος στην πειραματική ομάδα (experimental group)/πιθανότητα συμβάντος στην ομάδα ελέγχου (control group)=SE/FE/SC/FC=SEFC/FESC (όπου S υποδηλώνει το συμβάν και F το όχι συμβάν, ενώ ο δείκτης E υποδηλώνει την πειραματική ομάδα και ο C την ομάδα ελέγχου). Για τον λόγο αυτό δεν μπορεί να υπολογιστεί αν δεν υπάρχουν συμβάντα στην ομάδα ελέγχου.

Στην μετα-ανάλυση, τα εμπειρικά δεδομένα δείχνουν πως τα σχετικά στατιστικά μεγέθη δίνουν πιο ασφαλή αποτελέσματα σε σχέση με τα απόλυτα. Για τον λόγο αυτό κατά την διεξαγωγή μετα-ανάλυσης, τα διχοτομικά δεδομένα εκφράζονται συνήθως με τον λόγο αναλογιών (odds ratio) και το σχετικό κίνδυνο (risk ratio) και όχι με την διαφορά ρίσκου (risk difference). [26]

## 2.6 Εκτίμηση κινδύνου μεροληψίας

Συστατικό στοιχείο της συστηματικής ανασκόπησης είναι η εκτίμηση του κινδύνου μεροληψίας (risk of bias) των αποτελεσμάτων της κάθε επιλεγμένης μελέτης ξεχωριστά. Αυτό διότι η αξιοπιστία μιας τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης εξαρτάται από τον βαθμό στον οποίο πιθανές πηγές μεροληψίας ως προς τα αποτελέσματα θα αποφεύγονται. Πιο συγκεκριμένα, η αποφυγή μεροληψίας στα αποτελέσματα των επιμέρους μελετών σχετίζεται με τους εξής παράγοντες:

- Η τυχαιοποίηση εφόσον πραγματοποιείται σωστά, μπορεί να εξασφαλίσει την αποφυγή της μεροληψίας στην επιλογή της κατανομής των συμμετεχόντων ως προς την υπό μελέτη παρέμβαση. Για να επιτευχθεί, απαιτείται η κατανομή των παρεμβάσεων στους συμμετέχοντες να βασίζεται σε μία σαφή, συγκεκριμένη διαδικασία που εξασφαλίζει ότι αυτή θα πραγματοποιείται τυχαία. Οι κανόνες αυτοί που ακολουθούνται χαρακτηρίζονται ως δημιουργία τυχαίας αλληλουχίας (random sequence generation).

- Όσοι εμπλέκονται στην μελέτη δεν πρέπει να γνωρίζουν ποια θα είναι η κατανομή των συμμετεχόντων στις ομάδες. Η διαδικασία αυτή χαρακτηρίζεται ως απόκρυψη της κατανομής (allocation concealment).
- Η απόκρυψη της παρέμβασης τόσο από τους συμμετέχοντες όσο και από το προσωπικό (blinding (masking) of study participants and personnel) θα πρέπει να εξασφαλίζεται για όλη την διάρκεια της μελέτης. Με αυτόν τον τρόπο μειώνεται ο κίνδυνος επιρροής των αποτελεσμάτων λόγω της γνώσης της ληφθείσας θεραπείας και όχι της ίδιας της θεραπείας. Η μεροληψία που μπορεί να προκύψει αν δεν τηρηθεί σωστά αυτή η διαδικασία έχει δύο πλευρές. Από την μία είναι ο κίνδυνος επιρροής στην εκτίμηση των υποκειμενικών αποτελεσμάτων της μελέτης, για παράδειγμα η εκτίμηση του πόνου. Ταυτόχρονα, εξασφαλίζεται ότι οι δύο ομάδες θα έχουν την ίδια αντιμετώπιση από το προσωπικό. Από την άλλη υπάρχει ο κίνδυνος επιρροής των αντικειμενικών αποτελεσμάτων, για παράδειγμα όταν υπάρχει αισιοδοξία για τα αναμενόμενα αποτελέσματα της υπό μελέτη θεραπείας.
- Τα μη ολοκληρωμένα δεδομένα έκβασης (incomplete outcome data), αποτελούν ακόμη μια πηγή πιθανής μεροληψίας. Συνήθως προκύπτουν είτε λόγω αποκλεισμού συμμετεχόντων από την ανάλυση των αποτελεσμάτων, παρά το ότι υπάρχουν τα δεδομένα τους, είτε λόγω απουσίας δεδομένων αποτελεσμάτων.
- Η επιλεκτική αναφορά των αποτελεσμάτων που εμφανίζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, χωρίς να αναφέρονται οι διαφορές που δεν ήταν στατιστικά σημαντικές είναι ένας από τους συχνότερους παράγοντες αύξησης του κινδύνου μεροληψίας. Αναφέρεται ως μεροληψία επιλεκτικής αναφοράς εκβάσεων (selective reporting bias).
- Άλλοι παράγοντες αύξησης του κινδύνου μεροληψίας καταγράφονται. Θα πρέπει να εξεταστεί ξεχωριστά ανάλογα με την εκάστοτε μελέτη η πιθανότητα ύπαρξής τους. [27]

## 2.7 Number Needed to Treat (NNT)

Ο αριθμός των ασθενών που χρειάζεται να θεραπευτούν (Number Needed to Treat – NNT) είναι ένα μέτρο σχέσης που χρησιμοποιείται στην επιδημιολογία για να παρουσιαστούν τα αποτελέσματα οφέλους μιας θεραπείας υπό μελέτη σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs). Ειδικότερα, δηλώνει τον αριθμό των ασθενών που απαιτείται να θεραπευθούν για να

προληφθεί ένα συμβάν. Συνεπώς χρησιμεύει για να παρουσιαστεί η αποτελεσματικότητα μιας θεραπευτικής παρέμβασης έναντι μίας άλλης ή έναντι placebo.

Όσον αφορά στα δεδομένα χρόνου έως το συμβάν (time-to-event), όπως τα δεδομένα επιβίωσης, δεν υπάρχει ένας μοναδικός αριθμός NNT που να μπορεί να τα περιγράψει, καθώς μπορεί να υπολογιστεί για οποιαδήποτε χρονική στιγμή από την έναρξη της θεραπείας. Συνήθως, επιλέγονται επομένως για τον υπολογισμό του χρονικές στιγμές που έχουν ιδιαίτερη κλινική σημασία. [28,29]

## 2.8 Μετα-ανάλυση δικτύου (Network meta-analysis)

Μέσω της μετα-ανάλυσης μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας. Ωστόσο, με τον τρόπο αυτό παρέχεται ένα μέρος των πληροφοριών που είναι απαραίτητες για την τελική λήψη κλινικών αποφάσεων.

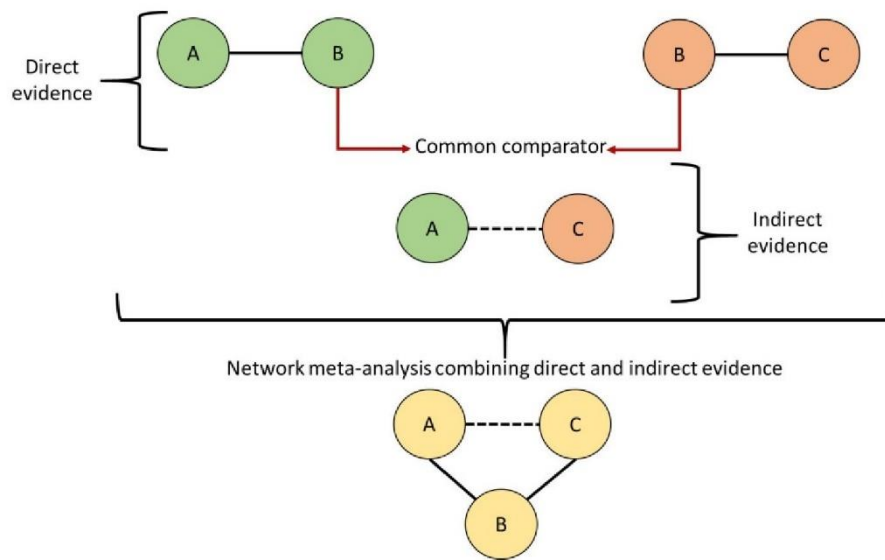
Η μετα-ανάλυση δικτύου (Network μετα-ανάλυση) παρέχει την δυνατότητα σύγκρισης πολλών διαφορετικών θεραπειών για τον ίδιο θεραπευτικό στόχο αξιοποιώντας τόσο άμεσες όσο και έμμεσες εκτιμήσεις της σχετικής τους αποτελεσματικότητας. Η ισχύς της τεχνικής αυτής σχετίζεται με τον αριθμό παρεμβάσεων και των συγκρίσεών τους που είναι διαθέσιμες και το κατά πόσον αντιπροσωπεύονται αυτές στο δίκτυο, αλλά και με τα ίδια τα αποτελέσματα των συγκρίσεων αυτών.

Η τεχνική αυτή αναπτύχθηκε αρχικά από τον Lumley, για την έμμεση σύγκριση δύο θεραπειών. Ειδικότερα η μέθοδος αυτή έδωσε την δυνατότητα σύγκρισης δύο θεραπειών, όταν μπορεί να προκύψει η έμμεση σύγκριση αυτών αξιοποιώντας πάνω από μία κοινές θεραπείες. Για παράδειγμα, προκειμένου να πραγματοποιηθεί μία έμμεση σύγκριση των θεραπειών Α και Β, όταν υπάρχουν κλινικές δοκιμές που προσφέρουν πληροφορίες για την σύγκριση των Α και Γ, Β και Γ, Α και Δ, Β και Δ (όπου Γ και Δ θεραπείες για τον ίδιο στόχο), μπορούν να αξιοποιηθούν τα δεδομένα από τις συγκρίσεις και με τις δύο κοινές θεραπείες Γ και Δ.

Στην συνέχεια από τους Lu και Ades η μετα-ανάλυση δικτύου βελτιώθηκε σαν τεχνική, έτσι ώστε να παρέχονται πιο αποτελεσματικά συγκρίσεις άμεσες και έμμεσες πολλών διαφορετικών παρεμβάσεων.

Τα δίκτυα που προκύπτουν αναπαριστούνται με αντίστοιχα σχέδια ή γραφήματα (network plots ή graphs). Στα σχήματα αυτά οι κύκλοι αναπαριστούν τις θεραπείες που

εξετάζονται. Οι συνεχείς γραμμές αναπαριστούν τις άμεσες συγκρίσεις που έχουν πραγματοποιηθεί. [24] (Εικόνα 6)



**Εικόνα 6:** Διάγραμμα μετα-ανάλυσης δικτύου (network plot) [24]

## 2.9 GRADE

Η ομάδα εργασίας GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation working group) έχει αναπτύξει μεθόδους για την βαθμολόγηση της ποιότητας των δεδομένων. Η βαθμολόγηση αυτή αξιοποιείται στην μετα-ανάλυση και μετα-ανάλυση δικτύου (Network μετα-ανάλυση), καθώς αφορά σε ένα σύνολο δεδομένων και όχι σε κάθε μεμονωμένη μελέτη. Η εκτίμηση του κινδύνου μεροληψίας αποτελεί τμήμα της διαδικασίας αυτής. Μέσω της βαθμολόγησης GRADE μπορεί να εκτιμηθεί η εμπιστοσύνη στα αποτελέσματα μιας σύγκρισης όπως έχουν υπολογιστεί από την μετα-ανάλυση ή την μετα-ανάλυση δικτύου για όλα τα κλινικά σημαντικά γεγονότα.

Σύμφωνα με την βαθμολόγηση GRADE, το σώμα των δεδομένων μπορεί να χαρακτηριστεί σαν υψηλής, μέτριας, χαμηλής και πολύ χαμηλής βαθμολογίας. Οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές χαρακτηρίζονται υψηλής ποιότητας. Ο συγγραφέας μιας μετα-ανάλυσης δικτύου κρίνει στην συνέχεια με βάση πέντε συνολικά λόγους υποβάθμισης το αν χρειάζεται να μειωθεί η βαθμολογία της. Η βαθμολογία μειώνεται κατά έναν βαθμό όταν υπάρχει σοβαρός περιορισμός ή κατά δύο βαθμούς όταν υπάρχει πολύ σοβαρός περιορισμός.

Τα κριτήρια υποβάθμισης είναι:

1. Περιορισμοί στον σχεδιασμό και στην εκτέλεση των μελετών. Το κριτήριο αυτό αφορά στην εκτίμηση του κινδύνου μεροληψίας.

2. Εμμεσότητα των δεδομένων. Η εμμεσότητα προκύπτει είτε από την απουσία κλινικών μελετών άμεσης σύγκρισης των υπό μελέτη παρεμβάσεων είτε από την συμμετοχή στις μελέτες που έχουν συμπεριληφθεί στην μετα-ανάλυση ασθενών με συγκεκριμένα κοινά χαρακτηριστικά σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό στον οποίο αφορά το ερώτημα της σύγκρισης.

3. Ετερογένεια ή ασυνέπεια των αποτελεσμάτων. Συμβαίνει όταν υπάρχουν διαφορές μεταξύ των μελετών που συμπεριλαμβάνονται ως προς τις εκτιμήσεις των αποτελεσμάτων μιας σύγκρισης.

4. Ανακρίβεια των αποτελεσμάτων. Προκύπτει όταν συμπεριλαμβάνονται μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών και όπου προκύπτουν πλατιά διαστήματα εμπιστοσύνης για τις εκτιμήσεις των συγκρίσεων.

5. Μεροληψία στην δημοσίευση (Publication bias). Σχετίζεται με τη μη συμπερίληψη μελετών που πραγματεύονται το ερευνητικό ερώτημα στην μετα-ανάλυση, αλλά και την μη συμπερίληψη επιμέρους αποτελεσμάτων. Η δεύτερη περίπτωση αφορά στη μεροληψία επιλεκτικής αναφοράς εκβάσεων (selective reporting bias), η οποία εκτιμάται για κάθε μελέτη ξεχωριστά. [30,31]

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## Κεφάλαιο 3: Ειδικό Μέρος

### 3.1 Εισαγωγή

Στόχος της συγκεκριμένης εργασίας είναι να πραγματοποιηθεί μία συστηματική ανασκόπηση, μετα-ανάλυση και μετα-ανάλυση δικτύου (network meta-analysis) για τις από του στόματος χορηγούμενες θεραπείες σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου. Ειδικότερα, στόχοι της συγγραφής της είναι:

- Να συνοψιστούν τα αποτελέσματα από τις κλινικές δοκιμές με per os χορηγούμενα φάρμακα ενάντια στον μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου, τόσο ως προς την αποτελεσματικότητα, όσο και ως προς την τοξικότητά τους.
- Να γίνει σύγκριση μεταξύ των παραπάνω θεραπειών έτσι ώστε να δοθούν οι απαραίτητες πληροφορίες για την λήψη κλινικών αποφάσεων. Ο στόχος αυτός μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω του πλεονεκτήματος που δίνει η τεχνική της μετα-αναλυσης network.

Τα παραπάνω συμπεράσματα μπορούν να βοηθήσουν ιδιαίτερα για την λήψη κλινικών αποφάσεων σε ασθενείς οι οποίοι είτε δεν μπορούν να λάβουν λόγω τοξικότητας είτε είναι ανθεκτικοί στην θεραπεία πρώτης και δεύτερης γραμμής και εμφανίζουν επιδείνωση της νόσου.

### 3.2 Υλικά και Μέθοδοι

#### 3.2.1 Κριτήρια για την επιλογή των μελετών για την συστηματική ανασκόπηση

##### Τύπος μελετών και Ασθενών

Οι μελέτες οι οποίες αναζητήθηκαν αφορούσαν σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs) σύγκρισης από του στόματος χορηγούμενων φαρμάκων είτε μεταξύ τους είτε με placebo σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική αγωγή σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου.



### Είδος παρεμβάσεων

Οι παρεμβάσεις για τις οποίες έγινε αναζήτηση αφορούν σε φάρμακα που χορηγούνται από του στόματος για την αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου παχέος εντέρου. Ειδικότερα, τα φάρμακα που επιλέχθηκαν είναι η ρεγοραφενίμπη (regorafenib) και η τριφλουριδίνη-τιπιρακίλη (TAS-102), τα οποία έχουν πρόσφατα εγκριθεί για ασθενείς που είτε δεν μπορούν να λάβουν λόγω τοξικότητας είτε είναι ανθεκτικοί στην θεραπεία με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες και μονοκλωνικά αντισώματα που χρησιμοποιούνται σαν θεραπεία πρώτης και δεύτερης γραμμής ενάντια στον μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου. Ακόμη, στην αναζήτηση περιλήφθηκε το per os χορηγούμενο φάρμακο νιντετανίμπη (nintedanib), το οποίου η δράση λόγω αισιόδοξων αποτελεσμάτων σε κλινικές μελέτες ερευνάται σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου, δεν έχει λάβει ωστόσο έγκριση.

### Είδος αποτελεσμάτων

Οι τύποι αποτελεσμάτων που έχουν επιλεγθεί στην συγκεκριμένη μελέτη για την εκτίμηση και σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της τοξικότητας των εξεταζόμενων από του στόματος χορηγούμενων παραγόντων είναι οι εξής:

#### **Κύρια αποτελέσματα**

- Συνολική επιβίωση (Overall Survival, OS)
- Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (Progression Free Survival, PFS)

#### **Δευτερεύοντα αποτελέσματα**

- Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (Serious Adverse Events, SAEs)
- Απόσυρση ασθενών λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (Dropouts due to Adverse Events)
- Απόσυρση ασθενών (Dropouts)

### 3.2.2 Μέθοδος αναζήτησης

Στο πλαίσιο της συγκεκριμένης ερευνητικής εργασίας πραγματοποιήθηκε ενδεδειγμένη αναζήτηση για την εύρεση όλων των δημοσιευμένων και μη τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (RCTs) που ανταποκρίνονται στα κριτήρια που τέθηκαν. Δεν τέθηκε κανένας

περιορισμός μάλιστα ως προς τον χρόνο στον οποίο δημοσιεύθηκαν οι μελέτες ούτε ως προς την γλώσσα στην οποία είναι γραμμένες. Ειδικότερα, η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις εξής βάσεις δεδομένων:

- Pubmed
- CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)

Συμπληρωματικά με την παραπάνω αναζήτηση, διερευνήθηκε η βάση δεδομένων [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

### 3.2.3 Συλλογή δεδομένων και ανάλυση

#### 3.2.3.1 Επιλογή μελετών και εξαγωγή δεδομένων

Η επιλογή των μελετών που πληρούν τα κριτήρια για να συμπεριληφθούν στην ανάλυση έγινε από δύο ερευνητές που δούλευαν ανεξάρτητα μεταξύ τους. Για την επιλογή αυτή απαιτήθηκε προσεκτική εξέταση των αποτελεσμάτων της αναζήτησης στις βάσεις δεδομένων και σύγκριση αυτών των αποτελεσμάτων με τα κριτήρια που τίθενται για να περιληφθούν αυτές στην συστηματική ανασκόπηση.

Με τον ίδιο τρόπο πραγματοποιήθηκε και η εξαγωγή των δεδομένων από τις μελέτες που τελικά επιλέχθηκαν. Με βάση τα αποτελέσματα τα οποία κρίθηκε ότι απαιτούνται από την κάθε μελέτη για την πραγματοποίηση της σύγκρισης της αποτελεσματικότητας και της τοξικότητας των εξεταζόμενων από του στόματος χορηγούμενων παραγόντων, πραγματοποιήθηκε και η εξαγωγή των αντίστοιχων δεδομένων.

Ειδικότερα, για τα κύρια αποτελέσματα, δηλαδή αυτά της επιβίωσης, συνολική επιβίωση (Overall Survival, OS) και επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (Progression Free Survival, PFS), τα δεδομένα που εξήχθησαν ήταν οι λόγοι κινδύνων (hazard ratios, HRs) με το αντίστοιχο διάστημα εμπιστοσύνης του για τις εκάστοτε συγκρίσεις της πειραματικής ομάδας με την ομάδα ελέγχου. Σε περίπτωση που δεν δίνονταν το HR από την μελέτη, ο υπολογισμός του θα γίνονταν μέσω των καμπυλών επιβίωσης (Kaplan-Meier survival curve), σύμφωνα με τον Parmar (1998). [32]

Όσον αφορά στα δευτερεύοντα αποτελέσματα, απαιτήθηκε η εξαγωγή του αριθμού των συμβάντων και του αριθμού των ασθενών συνολικά για την κάθε ομάδα ξεχωριστά. Πιο συγκεκριμένα, οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (SAEs) σαν αποτέλεσμα, απαίτησαν την

εξαγωγή του αριθμού των ασθενών για κάθε ομάδα για τους οποίους καταγράφηκε ότι εμφάνισαν κάποια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, ανεξάρτητα του βαθμού (grade) αυτής. Για την εξέταση των αποσύρσεων (dropouts) απαιτήθηκε η εξαγωγή από τον πίνακα με τα στοιχεία των ασθενών (patient flowchart) της κάθε μελέτης του αριθμού των ασθενών από κάθε ομάδα που αποσύρθηκε από αυτήν και δεν συμμετείχε μέχρι την τυπική ολοκλήρωσή της. Έγινε άθροιση δηλαδή των ασθενών που αποχώρησαν για διαφορετικούς λόγους ο καθένας. Να σημειωθεί στο συγκεκριμένο σημείο ότι έγινε η παραδοχή πως οι ασθενείς που σε κάποια χρονική στιγμή αποχώρησαν από την μελέτη λόγω επιδείνωσης της ασθένειάς τους δεν συμπεριλήφθηκαν στην κατηγορία των αποσύρσεων (dropouts). Οι αποσύρσεις ασθενών λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (dropouts due to adverse events) των θεραπειών που χορηγήθηκαν αποτέλεσαν υποσύνολο της ομάδας των dropouts. Ταυτόχρονα βέβαια εξετάστηκαν και σαν ξεχωριστό αποτέλεσμα.

### 3.2.3.2 Εκτίμηση κινδύνου μεροληψίας

Η εκτίμηση του κινδύνου μεροληψίας των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε με βάση το Cochrane («Risk of Bias» tool), χρησιμοποιώντας το λογισμικό Review Manager. Τα κριτήρια τα οποία τέθηκαν για την εκτίμηση αυτή ήταν:

- Δημιουργία τυχαίας αλληλουχίας (Random allocation generation)
- Απόκρυψη της κατανομής (Allocation concealment)
- Τυφλοποίηση συμμετεχόντων και προσωπικού (Blinding of participants and personnel)
- Τυφλοποίηση αξιολόγησης της έκβασης (Blinding of outcome assessment)
- Μη ολοκληρωμένα δεδομένα έκβασης (Incomplete outcome data)
- Επιλεκτική αναφορά εκβάσεων (Selective reporting)
- Άλλη μεροληψία (Other biases)

Τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν ακολουθούν τις οδηγίες που δίνονται από το κεφάλαιο 8 του «Cochrane handbook for Systematic Reviews of Interventions». [27] Με βάση αυτό, οι μελέτες χαρακτηρίζονται ως προς κάθε κριτήριο ξεχωριστά σαν υψηλού κινδύνου (high risk), χαμηλού κινδύνου (low risk) και ασαφούς κινδύνου (unclear risk). Στην συνέχεια τα αποτελέσματα αυτής της διαδικασίας συνοψίστηκαν και γραφικά.

### 3.2.3.2 Μέτρα για το αποτέλεσμα της θεραπείας

Σαν μέτρα για την εκτίμηση των αποτελεσμάτων της κάθε θεραπείας στην επιβίωση, δηλαδή στη συνολική επιβίωση (overall survival- OS) και στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (progression free survival-PFS) χρησιμοποιήθηκε ο λόγος κινδύνων (hazard ratio, HR). Όσον αφορά στα αποτελέσματα που αποτελούν διχοτομικά δεδομένα (dichotomous data), δηλαδή στις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (serious adverse events-SAEs), στις αποσύρσεις ασθενών (dropouts) και στις αποσύρσεις λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (dropouts due to adverse events), το μέτρο που αξιοποιήθηκε για την εκτίμησή τους ήταν ο λόγος αναλογιών (odds ratio, OR). Κάθε εκτίμηση συνοδεύονταν από το 95% διάστημα εμπιστοσύνης της.

### 3.2.3.4 Σύνθεση δεδομένων

Τα δεδομένα τα οποία εξήχθησαν από κάθε μελέτη συγκεντρώθηκαν και συμπεριλήφθηκαν στην μετα-ανάλυση. Κριτήριο για να συμπεριληφθούν ήταν να βρεθούν τουλάχιστον δύο κλινικές μελέτες (RCTs) για την κάθε παρέμβαση. Πιο συγκεκριμένα, για την πραγματοποίηση της μετα-ανάλυσης αξιοποιήθηκε το λογισμικό Review Manager. Σαν στατιστικό μοντέλο για την επεξεργασία των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το fixed effect model.

Το μέτρο που χρησιμοποιήθηκε για την επεξεργασία των δεδομένων επιβίωσης με αυτό το στατιστικό μοντέλο ήταν ο λογάριθμος του λόγου κινδύνων HR (logHR), με την τυπική του απόκλιση (standard error, SE). Το μέτρο αυτό θεωρείται το καταλληλότερο για την επεξεργασία των αποτελεσμάτων επιβίωσης κατά την πραγματοποίηση μετα-ανάλυσης. Με την χρήση του μπορεί να υπολογιστεί το μέτρο HR που χαρακτηρίζει την τελική σύγκριση της αποτελεσματικότητας ως προς την επιβίωση μίας παρέμβασης σε σχέση με το placebo. [32]

Για τα διχοτομικά δεδομένα (dichotomous data) χρησιμοποιήθηκε σαν μέτρο ο λόγος αναλογιών (OR). Ο αριθμός των συμβάντων σε κάθε ομάδα (πειραματική/ελέγχου) και ο συνολικός αριθμός ασθενών σε κάθε μία από αυτές εισήχθη στο Review Manager, για να γίνει η μετα-ανάλυση με το στατιστικό μοντέλο που προαναφέρθηκε.

Όσον αφορά στην έμμεση σύγκριση των παρεμβάσεων, αξιοποιήθηκε το εργαλείο NetMetaXL που έχει αναπτύξει ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων και Τεχνολογιών Υγείας του Καναδά (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH). Το εργαλείο αυτό αποτελεί την πλατφόρμα για την πραγματοποίηση μεϋζιανής μετα-ανάλυσης δικτύου

χρησιμοποιώντας το WinBUGS μέσω του Microsoft Excel. Τα μέτρα που χρησιμοποιήθηκαν για τα δεδομένα επιβίωσης ήταν το HR και για τα διχοτομικά δεδομένα το OR. Για την μετα-ανάλυση δικτύου (network meta-analysis) επίσης ισχύει πως μπορούν να περιληφθούν μόνο οι παρεμβάσεις για τις οποίες έχουν βρεθεί τουλάχιστον δύο κλινικές δοκιμές (RCTs).

### 3.2.4 Αξιολόγηση ποιότητας δεδομένων (GRADE)

Τελικά, η ποιότητα των δεδομένων βαθμολογήθηκε με βάση το σύστημα GRADE. Έτσι, οι μελέτες οι οποίες βρέθηκαν, λόγω του ότι αφορούσαν σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs) βαθμολογήθηκαν στο σύνολό τους σαν υψηλής ποιότητας αρχικά. Στην συνέχεια, η βαθμολογία τους μειώθηκε κατά 1 ή 2 μονάδες ανάλογα με το πόσο σοβαρός περιορισμός υπήρχε για κάθε κριτήριο ξεχωριστά. Τα κριτήρια για υποβάθμιση της βαθμολογίας που τέθηκαν ήταν ο κίνδυνος μεροληψίας, η μεροληψία δημοσίευσης, η ετερογένεια, η εμμεσότητα και η ανακρίβεια του συνόλου των δεδομένων.

### 3.2.5 Number Needed to Treat (NNT)

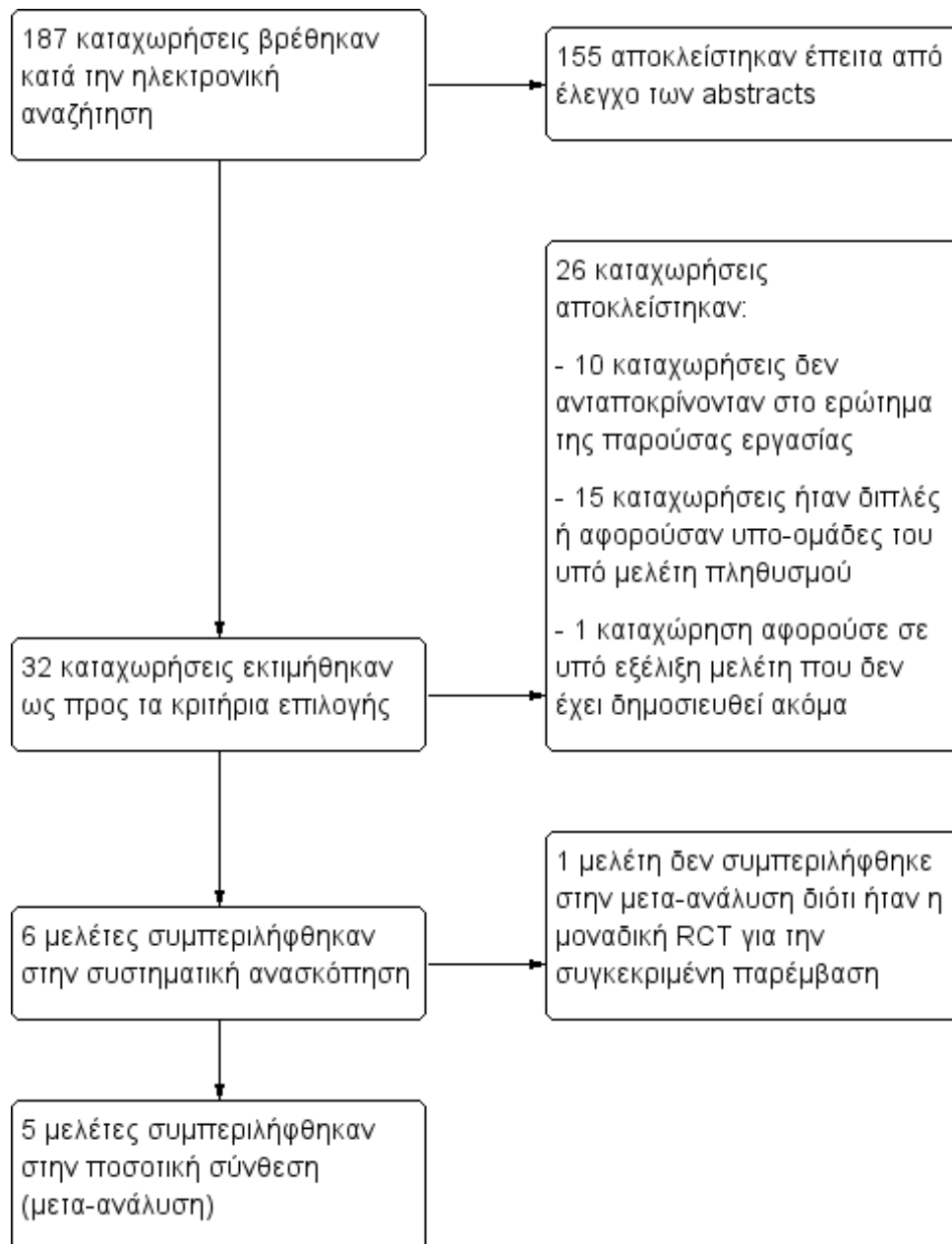
Στην παρούσα μελέτη υπολογίστηκε και το στατιστικό μέγεθος Number Needed to Treat (NNT). Το μέγεθος αυτό υπολογίστηκε για δεδομένα επιβίωσης και συγκεκριμένα για την συνολική επιβίωση (overall survival- OS). Ειδικότερα, υπολογίστηκε από τον τύπο  $NNT=1/\{[Sc(t)]^h - S_c(t)\}$  με βάση το άρθρο του Altman et al. [28], όπου  $Sc(t)$  η πιθανότητα επιβίωσης (survival probability) την χρονική στιγμή  $t$  για την ομάδα ελέγχου (control group) και  $h$  ο λόγος κινδύνων (hazard ratio, HR). Την χρονική στιγμή  $t$  η πιθανότητα επιβίωσης στην πειραματική ομάδα (experimental group)  $[Se(t)]$  είναι ίση με  $Sc(t)^h$ . Ο υπολογισμός του NNT με βάση τις εκτιμήσεις της μετα-ανάλυσης πραγματοποιήθηκε για την χρονική στιγμή των 6 μηνών, κάνοντας την παραδοχή ότι η πιθανότητα επιβίωσης την δεδομένη στιγμή στην ομάδα ελέγχου είναι 50%. [33]

### 3.3 Αποτελέσματα

#### 3.3.1 Αποτελέσματα της έρευνας μελετών

Από την ηλεκτρονική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων Pubmed, CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), βρέθηκαν συνολικά 187 καταχωρήσεις για μελέτες που σχετίζονται με τον καρκίνο του παχέος εντέρου και την θεραπεία του με τα φάρμακα τριφλουριδίνη-τιπιρακίλη (TAS-102), ρεγοραφενίμπη (regorafenib) ή νιντεδανίμπη (nintedanib).

Από τις καταχωρήσεις αυτές, το κριτήριο της διπλής τυφλής κλινικής δοκιμής το ικανοποιούσαν οι 32. Επομένως, οι υπόλοιπες 155 αποκλείστηκαν. Στην συνέχεια, από τις 32 καταχωρήσεις αποκλείστηκαν οι 10, λόγω του ότι αναφέρονταν σε διπλές τυφλές κλινικές δοκιμές που δεν επικέντρωναν στον στόχο της παρούσας μελέτης. Ακόμη, 15 καταχωρήσεις πληρούσαν τα κριτήρια, ωστόσο είτε ήταν διπλές καταχωρήσεις της ίδιας μελέτης, είτε αφορούσαν αναλύσεις στους ασθενείς και σε υπο-ομάδες αυτών εντός της ίδιας διπλής τυφλής κλινικής δοκιμής. Τέλος, αποκλείστηκε μία μελέτη, η οποία πληρούσε τα κριτήρια της αναζήτησης, όμως βρίσκεται ακόμη υπό εξέλιξη (Εικόνα 7).



**Εικόνα 7:** Διάγραμμα ροής της μελέτης που απεικονίζει τα αποτελέσματα της ηλεκτρονικής αναζήτησης και την διαδικασία ελέγχου και επιλογής των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

### 3.3.2 Μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση

Συνολικά, από την ηλεκτρονική αναζήτηση, επιλέχθηκαν 6 καταχωρήσεις για να συμπεριληφθούν στη συστηματική ανασκόπηση. Οι καταχωρήσεις αυτές αφορούσαν τις εξής μελέτες:

I. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:993–1001. doi:10.1016/S1470-2045(12)70345-5 [34]

II. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303–12. doi:10.1016/S0140-6736(12)61900-X [35]

III. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1909–19. doi:10.1056/NEJMoa1414325 [14]

IV. Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:619–29. doi:10.1016/S1470-2045(15)70156-7 [36]

V. Kim TW, Shen L, Xu JM, et al. TERRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of TAS-102 in Asian patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27:465PD. doi:10.1093/ANNONC/MDW370.14 [37]

VI. Van Cutsem E, Yoshino T, Hocke J, et al. Rationale and Design for the LUME-Colon 1 Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Nintedanib Plus Best Supportive Care Versus Placebo Plus Best Supportive Care in Patients with Advanced Colorectal Cancer Refractory to Stan. *Clin Colorectal Cancer* 2016;15:91–94e1. doi:10.1016/j.clcc.2015.09.005 [22]



### 3.3.3 Χαρακτηριστικά μελετών

Οι μελέτες οι οποίες τελικά επιλέχθηκαν πληρούσαν όλες σαν βασικό κριτήριο να αφορούν σε διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (double-blind RCTs). Αφορούσαν όλες στην σύγκριση με εικονικό φάρμακο (placebo).

Ειδικότερα, οι τρεις μελέτες (I, III, V) αφορούν στην σύγκριση του φαρμάκου τριφλουριδίνη-τιπιρακίλη (trifluridin-tipiracil) σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική αγωγή (best supportive care, BSC) με placebo σε συνδυασμό με καλύτερη υποστηρικτική αγωγή (BSC). Η δοσολογία στην οποία χορηγούνταν το φάρμακο ήταν στα 35 mg/m<sup>2</sup>, 2 φορές την ημέρα. Κάθε κύκλος θεραπείας είχε διάρκεια 28 ημέρες. Ειδικότερα, για δύο εβδομάδες χορηγούνταν θεραπεία καθημερινά για 5 ημέρες, με δύο ημέρες διακοπή. Στην συνέχεια, για 14 ημέρες δεν χορηγούνταν θεραπεία.

Συνολικά συμμετείχαν στο σύνολο των τριών αυτών μελετών 1378 ασθενείς. Οι υποψήφιοι χωρίστηκαν σε ομάδες ώστε να λάβουν TAS-102 οι 919 και εικονικό φάρμακο οι 459.

Οι δύο (II, IV) αφορούν στην σύγκριση ρεγοραφενίμπης (regorafenib) σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική αγωγή (BSC) με placebo σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική αγωγή (BSC). Η δοσολογία που επιλέχθηκε για την χορήγηση του φαρμάκου ήταν τα 160 mg την ημέρα για τρεις εβδομάδες σε κύκλο θεραπείας 28 ημερών.

Στις μελέτες αυτές συμμετείχαν 964 ασθενείς. Οι υποψήφιοι χωρίστηκαν σε ομάδες ώστε να λάβουν ρεγοραφενίμπη οι 641 και εικονικό φάρμακο οι 323.

Η τελευταία (VI) αφορά στην σύγκριση της νιντεδανίμπης (nintedanib) σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική αγωγή (BSC) με placebo σε συνδυασμό με καλύτερη υποστηρικτική αγωγή (BSC). Η νιντεδανίμπη χορηγούνταν σε δόση 200 mg, 2 φορές την ημέρα στην ομάδα που την έλαβε. Όποτε απαιτήθηκε η δόση μειώθηκε στα 150 ή και στα 100 mg, 2 φορές την ημέρα. Ο κύκλος θεραπείας αντιστοιχούσε σε 21 ημέρες.

Στην μελέτη αυτή (LUME Colon-1), συμμετείχαν συνολικά 768 ασθενείς. Οι 386 έλαβαν νιντεδανίμπη και οι 382 placebo.

Σκοπός των μελετών που επιλέχθηκαν ήταν η σύγκριση των προαναφερθέντων από του στόματος χορηγούμενων φαρμάκων με placebo ως προς την δράση τους σε ασθενείς με μεταστατικό ή τοπικά προχωρημένο καρκίνο παχέος εντέρου. Να σημειωθεί πως κατά την

αναζήτηση δεν βρέθηκε καταχώρηση που να αντιστοιχεί σε κλινική μελέτη σύγκρισης των θεραπειών αυτών απευθείας μεταξύ τους (head- to-head).

Αναλυτικά τα χαρακτηριστικά των μελετών παρατίθενται στον **Πίνακα 1**.

**Πίνακας 1:** Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλαμβάνονται στην συστηματική ανασκόπηση

Μέλετη	Παρέμβαση	Αριθμός ασθενών	Διάρκεια Χρόνος Παρακολούθησης (follow-up)	Κύρια αποτελέσματα						
				OS (μήνες)	HR OS (95% CI)	PFS (μήνες)	HR PFS (95% CI)	SAEs:	Dropouts (AEs)	Dropouts
CORRECT Grothey A. 2013	Πεγγοραφενίμπη	505	Απόσταση δημοσίευσης: «until death or trial data cutoff date»	6.4	0.77 (0.64-0.94)	1.9	0.49 (0.42-0.58)	219	85	117
CONCUR Li J. 2015	Πεγγοραφενίμπη	136	7.3 μήνες (IQR 4.3-12.2)	8.8	0.55 (0.40-0.77)	3.2	0.31 (0.22-0.44)	43	19	31
RECCOURSE Mayer R.J. 2015	TAS-102 Placebo	534 266	11.8 μήνες	7.1	0.68 (0.58-0.81)	2.0	0.48 (0.41-0.57)	158	19	48
TERRA Xu J. 2017	TAS-102 Placebo	271 135	13.8 μήνες (95% CI, 13.1-15.3) 13.4 μήνες (95% CI, 11.6-17.3)	7.8	0.79 (0.62-0.99)	2	0.43 (0.34-0.54)	63	27	40
Yoshino T. 2012	TAS-102 Placebo	114 58	11.3 μήνες (IQR 10.7-14.0)	9.0	0.56 (0.39-0.81)	2.0	0.41 (0.28-0.59)	21	4	11
LUME-Colon 1	Νιτρεδανίμπη Placebo	386 382	6.44 6.05 (0.86-1.19)	1.51 1.38 (0.49-0.69)	0.58 (0.49-0.69)	149	50	65	39	56

OS: overall survival; PFS: progression-free survival; AEs: adverse events; SAEs: serious adverse events; IQR: interquartile range

### 3.3.4 Χαρακτηριστικά ασθενών

Οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μέρος στις επιλεγμένες μελέτες ήταν ασθενείς με μεταστατικό ή τοπικά προχωρημένο καρκίνο παχέος εντέρου. Μάλιστα, όλοι οι ασθενείς είτε παρουσίαζαν επιδείνωση της ασθένειας μετά την χορήγηση των ενδεικνυόμενων θεραπειών πρώτης και δεύτερης γραμμής, είτε εμφάνιζαν μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες σε αυτές. Τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετείχαν σε κάθε μελέτη, καθώς και τα κριτήρια που είχαν τεθεί εκ των προτέρων για την επιλογή των συμμετεχόντων παρουσιάζονται στους Πίνακες 2 και 3 αντίστοιχα.

Μελέτη	Παρέμβαση	Μέση Ηλικία (Χρόνια)	Φύλο		Φυλή				ECOG performance status		
			Άνδρες	Γυναίκες	Λευκοί	Μαύροι	Ασιάτες	Άλλη	0	1	2
CORRECT Grothey A. 2013	Ρεγοραφενίμπη	61 (IQR: 54.0-67.0)	311 (62%)	194 (38%)	392 (78%)	6 (1%)	76 (15%)	31 (6%)	265 (52%)	240 (48%)	
	Placebo	61 (IQR: 54.0-68.0)	153 (60%)	102 (40%)	201 (79%)	8 (3%)	35 (14%)	11 (4%)	146 (57%)	109 (43%)	
CONCUR Li J. 2015	Ρεγοραφενίμπη	57.5 (IQR: 50.0-66.0)	85 (63%)	51 (38%)			136 (100%)		35 (26%)	101 (74%)	
	Placebo	55.5 (IQR: 48.5-62.0)	33 (49%)	35 (51%)			68 (100%)		15 (22%)	53 (78%)	
RECOURSE Mayer R.J. 2015	TAS-102	63 (Range: 27-82)	326 (61%)	208 (39%)	306 (57%)	4 (<1%)	184 (34%)		301 (56%)	233 (44%)	
	Placebo	63 (Range: 27-82)	165 (62%)	101 (38%)	155 (58%)	5 (2%)	94 (35%)		147 (55%)	119 (45%)	
TERRA Xu J. 2017	TAS-102	58 (Range: 26-81)	170 (63%)	101 (37%)			271 (100%)		64 (24%)	207 (76%)	
	Placebo	56 (Range: 24-80)	84 (62%)	51 (38%)			135 (100%)		30 (22%)	105 (78%)	
Yoshino T. 2012	TAS-102	63 (Range: 28-80)	64 (57%)	48 (43%)			114 (100%)		72 (64%)	37 (33%)	3 (3%)
	Placebo	62 (Range: 39-79)	28 (49%)	29 (51%)			58 (100%)		35 (61%)	21 (37%)	1 (2%)
LUME- Colon 1	Νιντεδανίμπη	61.0 (SD: 11.3)	236 (61.1%)	150 (38.9%)							
	Placebo	61.1 (SD: 10.8)	218 (57.1%)	164 (42.9%)							

IQR: interquartile range; SD: standard deviation; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

**Πίνακας 2:** Τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών

**Πίνακας 3:** Κριτήρια συμμετοχής ασθενών στις κλινικές δοκιμές (RCTs)

Μελέτη	Κριτήρια Συμμετοχής Ασθενών
<p>CORRECT Grothey A. 2013</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ηλικία <math>\geq 18</math> χρόνων</li> <li>• Ιστολογική ή κυτταρολογική διάγνωση αδenoκαρκινώματος παχέος εντέρου</li> <li>• Παρουσία μεταστάσεων</li> <li>• ECOG performance status 0 ή 1</li> <li>• Προηγείται η λήψη των ενδεικνυόμενων θεραπειών, με επιδείνωση της νόσου σε διάστημα τριών μηνών από την τελευταία χορηγούμενη θεραπεία ή διακοπή της ενδεικνυόμενης θεραπείας λόγω τοξικότητας. Στις ενδεικνυόμενες θεραπείες περιλαμβάνονται: φθοριοπυριμιδίνη/οξαλιπλατίνη/ιρινοτεκάνη/μπεβασιζουμάμπη. Επίσης, κετουξιμάμπη ή πανιτουμουμάμπη σε KRAS wild-type.</li> <li>• Προσδόκιμο ζωής τουλάχιστον 3 μήνες</li> <li>• Επαρκής λειτουργία ήπατος, νεφρών, μυελού των οστών (αρχή κλινικής δοκιμής)</li> <li>• Δεν έχει προηγηθεί λήψη ρεγοραφενίμπης</li> <li>• Απουσία άλλων μη ελεγχόμενων ιατρικών διαταραχών</li> </ul>
<p>CONCUR Li J. 2015</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ηλικία <math>\geq 18</math> χρόνων</li> <li>• Ασιάτες</li> <li>• Ιστολογική ή κυτταρολογική διάγνωση αδenoκαρκινώματος παχέος εντέρου</li> <li>• Παρουσία μεταστάσεων</li> <li>• ECOG performance status 0 ή 1</li> <li>• Προηγείται η λήψη τουλάχιστον δύο γραμμών θεραπείας, με επιδείνωση της νόσου σε διάστημα τριών μηνών από την τελευταία χορηγούμενη θεραπεία (ή έξι μηνών από διακοπή επικουρικής χημειοθεραπείας με οξαλιπλατίνη) ή διακοπή της ενδεικνυόμενης θεραπείας λόγω τοξικότητας. Στις θεραπείες περιλαμβάνονται: μία φθοριοπυριμιδίνη μαζί με οξαλιπλατίνη ή</li> </ul>

	<p>ιρινοτεκάνη υποχρεωτικά. Μπεβασιζουμάμπη/κετουξιμάμπη ή πανιτουμουμάμπη προαιρετικά.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Προσδόκιμο ζωής τουλάχιστον 3 μήνες</li> <li>• Επαρκής λειτουργία ήπατος, νεφρών, μυελού των οστών (αρχή κλινικής δοκιμής)</li> <li>• Απουσία άλλων μη ελεγχόμενων ιατρικών διαταραχών</li> </ul>
<p>RECOURSE Mayer R.J. 2015</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ηλικία <math>\geq 18</math> χρόνων</li> <li>• Διάγνωση από βιοψία αδενοκαρκινώματος παχέος εντέρου</li> <li>• Παρουσία μεταστάσεων</li> <li>• ECOG performance status 0 ή 1</li> <li>• Προηγείται η λήψη τουλάχιστον δύο σχημάτων θεραπείας, με επιδείνωση της νόσου σε διάστημα τριών μηνών από την τελευταία χορηγούμενη θεραπεία (ή έξι μηνών από διακοπή επικουρικής χημειοθεραπείας) ή διακοπή της ενδεικνυόμενης θεραπείας λόγω τοξικότητας. Στις θεραπείες περιλαμβάνονται: φθοριοπυριμιδίνη/οξαλιπλατίνη/ιρινοτεκάνη/μπεβασιζουμάμπη. Επίσης, κετουξιμάμπη ή πανιτουμουμάμπη σε KRAS wild-type</li> <li>• Επαρκής λειτουργία ήπατος, νεφρών, μυελού των οστών</li> <li>• Γνώση τύπου καρκίνου ως προς KRAS</li> </ul>
<p>TERRA Xu J. 2017</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ηλικία <math>\geq 18</math> χρόνων</li> <li>• Ιστολογική ή κυτταρολογική διάγνωση αδενοκαρκινώματος παχέος εντέρου</li> <li>• Παρουσία μεταστάσεων</li> <li>• ECOG performance status 0 ή 1</li> <li>• Προηγείται η λήψη τουλάχιστον δύο γραμμών θεραπείας, με εμφάνιση ανθεκτικότητας ή μη ανεκτικότητας σε αυτές. Θεραπείες: φθοριοπυριμιδίνη/οξαλιπλατίνη/ιρινοτεκάνη υποχρεωτικά. Αντι-VEGF και αντι- anti-EGFR θεραπείες προαιρετικά.</li> <li>• Γνώση τύπου καρκίνου ως προς KRAS</li> </ul>

<p>Yoshino T. 2012</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ηλικία <math>\geq 20</math> χρόνων</li> <li>• Ιστολογικά ή κυτταρολογικά επιβεβαιωμένο μεταστατικό μη εγχειρήσιμο αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου</li> <li>• ECOG performance status 0-2</li> <li>• Προηγείται η λήψη τουλάχιστον δύο σχημάτων θεραπείας, με εμφάνιση ανθεκτικότητας ή μη ανεκτικότητας σε αυτές. Θεραπείες: φθοριοπυριμιδίνη/οξαλιπλατίνη/ιρινοτεκάνη υποχρεωτικά.</li> <li>• Επαρκής λειτουργία ήπατος, νεφρών, μυελού των οστών</li> <li>• Ικανότητα για λήψη από του στόματος φαρμάκων</li> </ul>
<p>LUME-Colon 1</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ηλικία <math>\geq 18</math> χρόνων</li> <li>• Ιστολογικά ή κυτταρολογικά επιβεβαιωμένο αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου</li> <li>• Μεταστατικός ή τοπικά προχωρημένος καρκίνος που δεν βελτιώνεται με χειρουργείο και/ή ακτινοθεραπεία</li> <li>• ECOG performance status = 1</li> <li>• Επιδείνωση της νόσου μετά την χορήγηση των ενδεικνυόμενων θεραπειών ή διακοπή αυτών λόγω τοξικότητας. Στις θεραπείες περιλαμβάνονται υποχρεωτικά: Φθοριοπυριμιδίνη/Οξαλιπλατίνη/ Ιρινοτεκάνη/ Μπεβασιζουμέμπη ή αφλιβερσέπτη/Κετουξιμάμπη ή πανιτουμουμάμπη (KRAS wild-type)</li> <li>• Προσδόκιμο ζωής τουλάχιστον 12 εβδομάδες</li> <li>• Ασθενείς χωρίς μετάσταση στο ήπαρ: AST/ ALT= 1.5 X ULN/Χολερυθρίνη= ULN (ULN=Upper Limit of Normal) Ασθενείς με μετάσταση στο ήπαρ: AST/ALT = 2.5 X ULN Χολερυθρίνη = ULN</li> <li>• INR &lt; 2/ PTT = 2xULN</li> </ul>

### 3.3.5 Εκτίμηση κινδύνου μεροληψίας

Ο κίνδυνος μεροληψίας για τις μελέτες οι οποίες συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση θεωρήθηκε για το σύνολό τους χαμηλός ως προς τα κριτήρια δημιουργία τυχαίας αλληλουχίας (Random sequence generation) και απόκρυψη της κατανομής (Allocation concealment). Επίσης, για το σύνολο των μελετών θεωρήθηκε χαμηλός ο κίνδυνος μεροληψίας ως προς το κριτήριο της τυφλοποίησης συμμετεχόντων και προσωπικού (Blinding of participants and personnel). Όσον αφορά στα κριτήρια τυφλοποίησης της αξιολόγησης της έκβασης (Blinding of outcome assessments), ως προς τους συμμετέχοντες (υποκειμενική, self-reported) ο κίνδυνος μεροληψίας εκτιμήθηκε ως χαμηλός. Για την τυφλοποίηση της αξιολόγησης της έκβασης (Blinding of outcome assessments), ως προς τους αξιολογητές (αντικειμενική, objective), οι δύο μελέτες θεωρήθηκε ότι παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο, οι δύο χαμηλό και η μία ασαφή. Αυτό διότι, σε όλες τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση, φαίνεται ότι όντως εφαρμόστηκε η απόκρυψη της εκάστοτε παρέμβασης στους ασθενείς. Δεν γίνονταν όμως σε όλες σαφές το αν η απόκρυψη των παρεμβάσεων γινόταν και στους ερευνητές που ανέλυσαν τα αποτελέσματα ή δεν φαίνονταν ότι εξασφαλιζόνταν πάντα. Το κριτήριο των μη ολοκληρωμένων δεδομένων έκβασης (incomplete outcome data) θεωρήθηκε πως αντιστοιχεί σε υψηλό κίνδυνο μεροληψίας, κατά βάση διότι τα ποσοστά των ασθενών που διέκοπταν την θεραπεία στις μελέτες, παρουσίαζαν αναντιστοιχία μεταξύ των δύο ομάδων. Ως προς την επιλεκτική αναφορά εκβάσεων (Selective reporting bias) ο κίνδυνος μεροληψίας εκτιμήθηκε ως χαμηλός, καθώς στις περισσότερες μελέτες, τα αποτελέσματα που αντιστοιχούσαν στα ερωτήματα που είχαν τεθεί από το πρωτόκολλό τους, όπως αυτό φαίνεται στο τμήμα «Μέθοδοι» των δημοσιεύσεων, παρουσιάζονταν και στα «Αποτελέσματα» με τα αντίστοιχα στατιστικά μεγέθη που τα περιγράφουν. Τέλος, ο κίνδυνος μεροληψίας από άλλη πηγή χαρακτηρίστηκε ασαφής, διότι δεν υπήρχαν τα κατάλληλα δεδομένα για να δικαιολογήσουν την ύπαρξή του. Ειδικότερα ο κίνδυνος μεροληψίας κάθε μελέτης φαίνεται αναλυτικά στους Πίνακες 4, 5, 6, 7, 8 και στις Εικόνες 8 και 9. Η μελέτη LUME δεν περιλαμβάνεται στους πίνακες, καθώς δεν υπήρχαν τα απαραίτητα στοιχεία για να εκτιμηθεί ο κίνδυνος μεροληψίας που τη συνοδεύει.



**Πίνακας 4:** Εκτίμηση κινδύνου μεροληψίας για CORRECT Grothey A. 2013

<b>Μεροληψία</b>	<b>Εκτίμηση Συγγραφέα</b>	<b>Αιτιολόγηση της εκτίμησης</b>
Δημιουργία τυχαίας αλληλουχίας (Random sequence generation)	Χαμηλός Κίνδυνος	Απόσπασμα δημοσίευσης: "Patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to regorafenib or placebo with a computer-generated randomisation list prepared by the study sponsor(...) Investigators received the randomization number for each participant through an interactive voice response system, which was also used to manage study drug supply."
Απόκρυψη της κατανομής (Allocation concealment)	Χαμηλός Κίνδυνος	Απόσπασμα δημοσίευσης: "Randomisation was concealed so that neither the patient, nor the investigator, nor the sponsor knew which agent was being administered."
Τυφλοποίηση συμμετεχόντων και προσωπικού (Blinding of participants and personnel)	Χαμηλός κίνδυνος	Απόσπασμα δημοσίευσης: "To maintain masking, study medication was labelled with a unique drug pack number preprinted on each bottle, which was assigned to the patient through the interactive voice response system. Unmasking for individual patients could occur via the voice response system for emergencies only."
Τυφλοποίηση αξιολόγησης έκβασης (υποκειμενική) (Blinding	Χαμηλός Κίνδυνος	Σχόλιο: Η μελέτη αφορά διπλή τυφλή δοκιμή, στην οποία οι ασθενείς δεν

of outcome assessments, self-reported)		γνωρίζουν αν λαμβάνουν ή όχι την υπό έρευνα θεραπεία.
Τυφλοποίηση αξιολόγησης έκβασης (αντικειμενική) (Blinding of outcome assessments, objective)	Χαμηλός Κίνδυνος	Απόσπασμα δημοσίευσης: Quote: "Although measurement variability might be a concern of potential bias introduced when using investigator assessment as opposed to using independent review, in this setting, where a significant overall survival benefit was identified along with a significant overall treatment effect for PFS (ie, HR=0.49), such bias was probably minimal and the outcome of the trial would remain unchanged. Masking of investigators should have further minimised bias."
Μη ολοκληρωμένα δεδομένα έκβασης (Incomplete outcome data)	Υψηλός Κίνδυνος	Σχόλιο: Το ποσοστό ασθενών που διέκοψαν την θεραπεία είναι προς όφελος της ομάδας ελέγχου.
Επιλεκτική αναφορά εκβάσεων (Selective reporting bias)	Χαμηλός Κίνδυνος	Σχόλιο: Δεν φαίνεται να υπάρχει αναντιστοιχία των ερευνητικών ερωτημάτων όπως αυτά τέθηκαν στο πρωτόκολλο με τα αποτελέσματα της μελέτης, όπως φαίνεται από την αντιστοιχία του τμήματος «Μέθοδοι» και «Αποτελέσματα» του άρθρου.
Άλλη πηγή μεροληψίας	Ασαφής Κίνδυνος	

**Πίνακας 5:** Εκτίμηση κινδύνου μεροληψίας για CONCUR Li J. 2015

<b>Μεροληψία</b>	<b>Εκτίμηση Συγγραφέα</b>	<b>Αιτιολόγηση της εκτίμησης</b>
Δημιουργία τυχαίας αλληλουχίας (Random sequence generation)	Χαμηλός Κίνδυνος	Απόσπασμα δημοσίευσης: "We randomly assigned patients (2:1) to receive either regorafenib or placebo using a computer-generated randomisation list prepared by the trial funder, with a unicentric randomisation scheme. Investigators received the randomisation number for each participant through an interactive voice response system (IVRS) We used a preallocated block design (block size of six) and stratified randomisation by number of metastatic sites (single vs multiple organs) and time from diagnosis of metastatic disease (<18 months vs ≥18 months)."
Απόκρυψη της κατανομής (Allocation concealment)	Χαμηλός Κίνδυνος	Απόσπασμα δημοσίευσης: "Patients, investigators, and the funder were masked to treatment allocation."
Τυφλοποίηση συμμετεχόντων και προσωπικού (Blinding of participants and personnel)	Χαμηλός Κίνδυνος	Απόσπασμα δημοσίευσης: "To maintain masking, each bottle of study drug was labelled with a unique number and assigned to patients through the IVRS. All study drugs were labelled according to the requirements of local laws and legislation. The trial funder produced booklet labels containing appropriate

		label text for each participating country. Packaging, labelling, and distribution was done centrally by Fisher Clinical Services (Basel, Switzerland). We allowed unmasking for individual patients via the IVRS only for emergencies."
Τυφλοποίηση αξιολόγησης έκβασης (υποκειμενική) (Blinding of outcome assessments, self-reported)	Χαμηλός Κίνδυνος	Απόσπασμα δημοσίευσης: "Patients, investigators, and the funder were masked to treatment allocation."
Τυφλοποίηση αξιολόγησης έκβασης (αντικειμενική) (Blinding of outcome assessments, objective)	Ασαφής Κίνδυνος	Απόσπασμα δημοσίευσης: "We analysed patients as randomly allocated, even if they did not receive the study drug or they received the incorrect treatment." Σχόλιο: Δεν γίνεται αναφορά για την απόκρυψη των παρεμβάσεων από τους ερευνητές κατά την εκτίμηση των αποτελεσμάτων τους.
Μη ολοκληρωμένα δεδομένα έκβασης (Incomplete outcome data)	Υψηλός Κίνδυνος	Σχόλιο: Το ποσοστό ασθενών που διέκοψαν την θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών είναι προς όφελος της ομάδας ελέγχου.
Επιλεκτική αναφορά εκβάσεων (Selective reporting bias)	Χαμηλός Κίνδυνος	Σχόλιο: Δεν φαίνεται να υπάρχει αναντιστοιχία των ερευνητικών ερωτημάτων όπως αυτά τέθηκαν στο πρωτόκολλο με τα αποτελέσματα της μελέτης, όπως φαίνεται από την

		αντιστοιχία του τμήματος «Μέθοδοι» και «Αποτελέσματα» του άρθρου.
Άλλη πηγή μεροληψίας	Ασαφής Κίνδυνος	

**Πίνακας 6:** Εκτίμηση κινδύνου μεροληψίας για RECOURSE Mayer R.J. 2015

Μεροληψία	Εκτίμηση Συγγραφέα	Αιτιολόγηση της εκτίμησης
Δημιουργία τυχαίας αλληλουχίας (Random sequence generation)	Χαμηλός Κίνδυνος	Απόσπασμα δημοσίευσης: "Patients were randomly assigned, in a 2:1 ratio, to receive TAS-102 or placebo and were stratified according to tumor status with regard to wildtype or mutant KRAS, the time between first diagnosis of metastases and randomization (<18 months vs. ≥18 months), and geographic region".
Απόκρυψη της κατανομής (Allocation concealment)	Ασαφής Κίνδυνος	Απόσπασμα δημοσίευσης: "Patients were unaware of the study group assignments." Σχόλιο: Δεν γίνεται αναφορά για το αν αποκρύπτεται από το προσωπικό η κατανομή των παρεμβάσεων.
Τυφλοποίηση συμμετεχόντων και προσωπικού (Blinding of participants and personnel)	Ασαφής Κίνδυνος	Σχόλιο: Δεν γίνεται αναφορά από τους συγγραφείς για την ακριβή διαδικασία που ακολουθήθηκε, κύρια όσον αφορά στο προσωπικό.
Τυφλοποίηση αξιολόγησης έκβασης (υποκειμενική) (Blinding of outcome assessments, self-reported)	Χαμηλός Κίνδυνος	Απόσπασμα δημοσίευσης: "Patients were unaware of the study group assignments."
Τυφλοποίηση αξιολόγησης έκβασης (αντικειμενική)	Υψηλός Κίνδυνος	Σχόλιο: Δεν γίνεται αναφορά από τους συγγραφείς για την διαδικασία εκτίμησης των αποτελεσμάτων. Σε

(Blinding of outcome assessments, objective)		συνδυασμό με τα ελλιπή στοιχεία για την απόκρυψη των παρεμβάσεων από το προσωπικό εκτιμάται ότι ο κίνδυνος μεροληψίας αυξάνεται.
Μη ολοκληρωμένα δεδομένα έκβασης (Incomplete outcome data)	Υψηλός Κίνδυνος	Σχόλιο: Το ποσοστό ασθενών που διέκοψαν την θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών είναι προς όφελος της ομάδας ελέγχου.
Επιλεκτική αναφορά εκβάσεων (Selective reporting bias)	Χαμηλός Κίνδυνος	Σχόλιο: Δεν φαίνεται να υπάρχει αναντιστοιχία των ερευνητικών ερωτημάτων όπως αυτά τέθηκαν στο πρωτόκολλο με τα αποτελέσματα της μελέτης, όπως φαίνεται από την αντιστοιχία του τμήματος «Μέθοδοι» και «Αποτελέσματα» του άρθρου.
Άλλη πηγή μεροληψίας	Ασαφής Κίνδυνος	

**Πίνακας 7:** Εκτίμηση κινδύνου μεροληψίας για TERRA Xu J. 2017

<b>Μεροληψία</b>	<b>Εκτίμηση Συγγραφέα</b>	<b>Αιτιολόγηση της εκτίμησης</b>
Δημιουργία τυχαίας αλληλουχίας (Random sequence generation)	Χαμηλός Κίνδυνος	Απόσπασμα δημοσίευσης: "Eligible patients were randomly assigned in a 2:1 ratio by a minimization method with stratification factors (KRAS status [wild-type or mutant] and country [China, Republic of Korea, or Thailand]) to receive either trifluridine/tipiracil or placebo using an Interactive Web Response System."
Απόκρυψη της κατανομής (Allocation concealment)	Χαμηλός Κίνδυνος	Απόσπασμα δημοσίευσης: "The two formulations and packaging of trifluridine/tipiracil (15 or 20 mg) were identical to their respective placebo counterparts."
Τυφλοποίηση συμμετεχόντων και προσωπικού (Blinding of participants and personnel)	Χαμηλός Κίνδυνος	Απόσπασμα δημοσίευσης: "The patients, investigators, ancillary trial personnel, and employees of Taiho Pharmaceutical (Tokyo, Japan) were blinded to the treatment assignment."
Τυφλοποίηση αξιολόγησης έκβασης (υποκειμενική) (Blinding of outcome assessments, self-reported)	Χαμηλός Κίνδυνος	Σχόλιο: Η μελέτη αφορά διπλή τυφλή δοκιμή, στην οποία οι ασθενείς δεν γνωρίζουν αν λαμβάνουν ή όχι την υπό έρευνα θεραπεία.
Τυφλοποίηση αξιολόγησης έκβασης	Χαμηλός Κίνδυνος	Σχόλιο: Η απόκρυψη των παρεμβάσεων από το προσωπικό



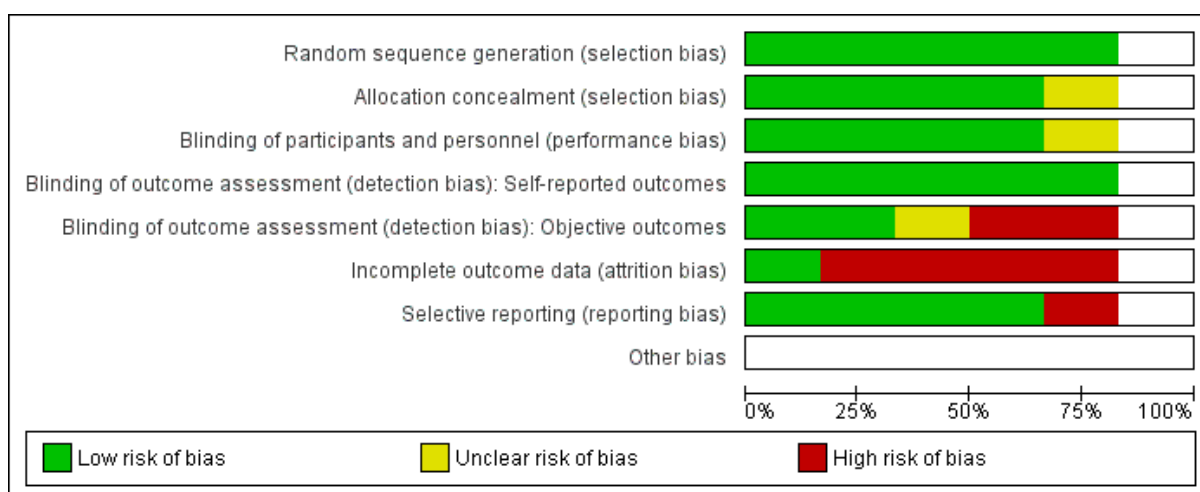
(αντικειμενική) (Blinding of outcome assessments, objective)		φαίνεται ότι διατηρείται και κατά την εκτίμηση των αποτελεσμάτων.
Μη ολοκληρωμένα δεδομένα έκβασης (Incomplete outcome data)	Χαμηλός Κίνδυνος	Σχόλιο: Καταγράφεται παρόμοιο ποσοστό αποσύρσεων των ασθενών στις δύο ομάδες.
Επιλεκτική αναφορά εκβάσεων (Selective reporting bias)	Χαμηλός Κίνδυνος	Σχόλιο: Δεν φαίνεται να υπάρχει αναντιστοιχία των ερευνητικών ερωτημάτων όπως αυτά τέθηκαν στο πρωτόκολλο με τα αποτελέσματα της μελέτης, όπως φαίνεται από την αντιστοιχία του τμήματος «Μέθοδοι» και «Αποτελέσματα» του άρθρου.
Άλλη πηγή μεροληψίας	Ασαφής Κίνδυνος	

**Πίνακας 8:** Εκτίμηση κινδύνου μεροληψίας για Yoshino T. 2012

Μεροληψία	Εκτίμηση Συγγραφέα	Αιτιολόγηση της εκτίμησης
Δημιουργία τυχαίας αλληλουχίας (Random sequence generation)	Χαμηλός Κίνδυνος	<p>Απόσπασμα δημοσίευσης: "Patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to either TAS-102 plus best supportive care or placebo plus best supportive care through central registration. Randomisation was done with minimisation methods, with baseline ECOG performance status (0 vs 1 or 2) as the allocation factor. The randomisation sequence was generated by an independent team from the trial sponsor who used a validated computer system. Assignment of patients was initiated via fax."</p>
Απόκρυψη της κατανομής (Allocation concealment)	Χαμηλός Κίνδυνος	<p>Απόσπασμα δημοσίευσης: "The investigators, patients, data analysts, and the trial sponsor were masked to the randomisation sequence and treatment assignment."</p>
Τυφλοποίηση συμμετεχόντων και προσωπικού (Blinding of participants and personnel)	Χαμηλός Κίνδυνος	<p>Απόσπασμα δημοσίευσης: "The investigators, patients, data analysts, and the trial sponsor were masked to the randomisation sequence and treatment assignment."</p> <p>"Patients continued to receive the study treatment (with group assignments remaining concealed)</p>

		until the primary analysis of overall survival was done."
Τυφλοποίηση αξιολόγησης έκβασης (υποκειμενική) (Blinding of outcome assessments, self-reported)	Χαμηλός Κίνδυνος	<p>Απόσπασμα δημοσίευσης:  "Patients continued to receive the study treatment (with group assignments remaining concealed) until the primary analysis of overall survival was done."  Σχόλιο: Η μελέτη αφορά διπλή τυφλή δοκιμή, στην οποία οι ασθενείς δεν γνωρίζουν αν λαμβάνουν ή όχι την υπό έρευνα θεραπεία.</p>
Τυφλοποίηση αξιολόγησης έκβασης (αντικειμενική) (Blinding of outcome assessments, objective)	Υψηλός Κίνδυνος	<p>Απόσπασμα δημοσίευσης: "Median progression-free survival assessed by the independent review committee was 2.0 months (95% CI 1.9–2.8) in the TAS-102 group and 1.0 months (1.0–1.0) in the placebo group (HR 0.41, 95% CI 0.28–0.59; <math>p &lt; 0.0001</math>; figure 2). Median progression-free survival assessed by the investigators was 2.7 months (1.9–3.2) in the TAS-102 group and 1.0 months (1.0–1.0; HR 0.35, 95% CI 0.25–0.50; <math>p &lt; 0.0001</math>"  Because disease progression had been identified in 38 (67%) patients in the placebo group at initial imaging, median progression-free survival in the placebo group was 1 month in assessments by the independent</p>

		review and the investigators, and thus is unlikely to be excessively biased." Σχόλιο: Η διαφορά που καταγράφεται στην εκτίμηση των αποτελεσμάτων των παρεμβάσεων πιθανά υποδεικνύει αυξημένο κίνδυνο μεροληψίας.
Μη ολοκληρωμένα δεδομένα έκβασης (Incomplete outcome data)	Υψηλός Κίνδυνος	Σχόλιο: Το ποσοστό ασθενών που διέκοψαν την θεραπεία είναι προς όφελος της ομάδας ελέγχου.
Επιλεκτική αναφορά εκβάσεων (Selective reporting bias)	Υψηλός Κίνδυνος	Σχόλιο: Δεν γίνεται αναφορά στην απουσία ενός ασθενή από την ομάδα που έλαβε TAS-102 κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων.
Άλλη πηγή μεροληψίας	Ασαφής Κίνδυνος	



**Εικόνα 8:** Γράφημα κινδύνου μεροληψίας στο οποίο απεικονίζεται με ποσοστά η εκτίμηση του συγγραφέα για τον κίνδυνο μεροληψίας συνολικά για τις επιλεγμένες μελέτες

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias): Self-reported outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): Objective outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
CONCUR Li J. 2015	+	+	+	+	?	-	+	
CORRECT Grothey A. 2013	+	+	+	+	+	-	+	
LUME-Colon 1								
RECOURSE Mayer R.J. 2015	+	?	?	+	-	-	+	
TERRA Xu J. 2017	+	+	+	+	+	+	+	
Yoshino T. 2012	+	+	+	+	-	-	-	

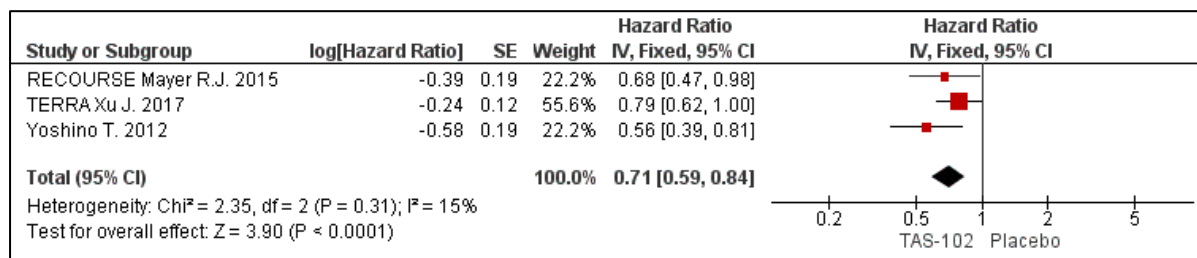
**Εικόνα 9:** Περίληψη κινδύνου μεροληψίας. Η εκτίμηση του συγγραφέα της συστηματικής ανασκόπησης συνοψίζεται ως προς κάθε κριτήριο για την κάθε μελέτη που συμπεριλαμβάνεται στην συστηματική ανασκόπηση

### 3.3.6 Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης

#### Τριφλουριδίνη -Τιπρακίλη (TAS-102) και Εικονικό Φάρμακο (Placebo)

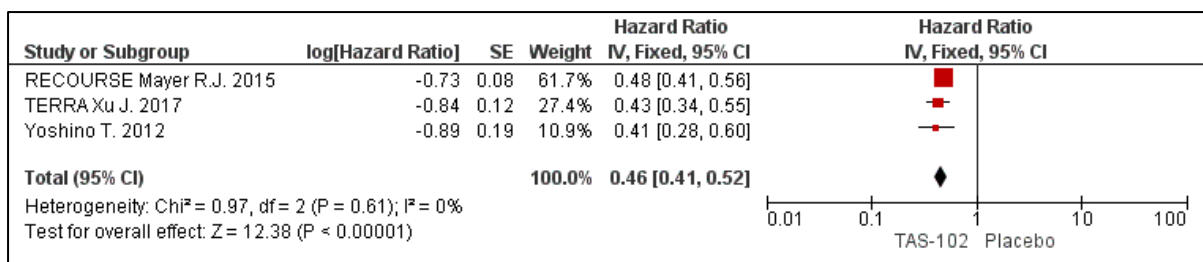
Σε τρεις διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs) συγκρίνονταν το φάρμακο τριφλουριδίνη-τιπρακίλη (TAS-102) με placebo. Η ενσωμάτωση των δεδομένων αυτών στο Review Manager οδήγησε στην ολοκλήρωση της μετα-ανάλυσης. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται και στους αντίστοιχους πίνακες (Εικόνες: 10-19). Η παρουσίαση σε αυτούς γίνεται χρησιμοποιώντας το στατιστικό μοντέλο fixed-effect model. Ειδικότερα:

Από την εισαγωγή των δεδομένων στο λογισμικό Review Manager, για την συνολική επιβίωση (OS) προέκυψε η εκτίμηση του λόγου κινδύνων (HR) ως αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης με τιμή 0.71 και διάστημα εμπιστοσύνης (CI 95%) 0.59-0.84. Η τιμή αυτή ως αποτέλεσμα της σύνθεσης των δεδομένων των τριών μελετών υποδεικνύει πως το φάρμακο πλεονεκτεί έναντι του placebo, καθώς  $HR < 1$ . Όσο για την ποσοτικοποίηση της ετερογένειας μεταξύ των μελετών αξιολογήθηκε το στατιστικό μέγεθος  $I^2$ , το οποίο βρέθηκε 15%, επομένως θεωρείται χαμηλή (Εικόνα 10).



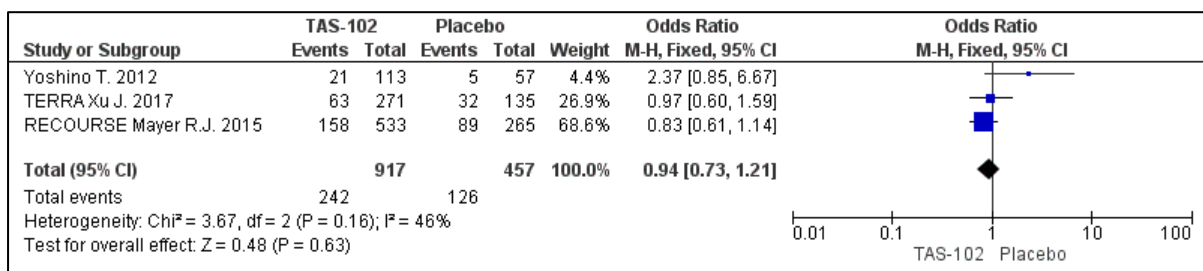
**Εικόνα 10:** Διάγραμμα Forest plot σύγκρισης TAS-102 vs Placebo, Αποτέλεσμα: Overall Survival.

Όσον αφορά στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), η τιμή λόγου κινδύνων που υπολογίστηκε ήταν 0.46 (CI 95%, 0.41-0.52). Είναι σαφές πως το φάρμακο πλεονεκτεί έναντι του placebo, πράγμα στο οποίο συνηγορεί η χαμηλή τιμή HR. Το  $I^2$  βρέθηκε 0% (Εικόνα 11).



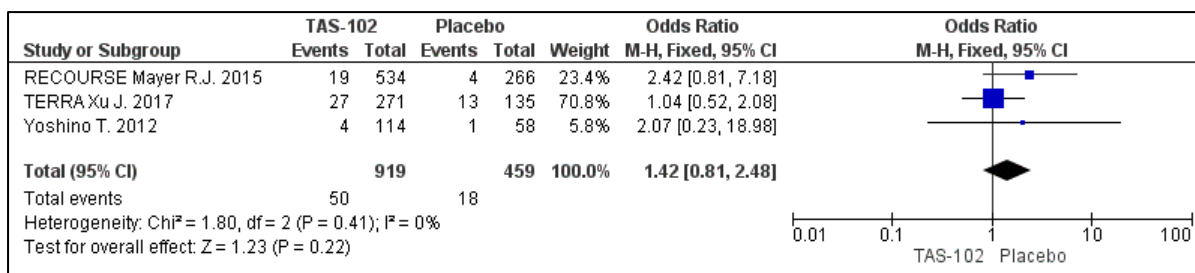
**Εικόνα 11:** Διάγραμμα Forest plot σύγκρισης TAS-102 vs Placebo, Αποτέλεσμα: Progression-Free Survival.

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (SAEs) παρουσιάζουν λόγο αναλογιών (odds ratio, OR) 0.94 (CI 95%, 0.73-1.21). Το αποτέλεσμα αυτό δεν τεκμηριώνει ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών συγκριτικά με αυτούς που λαμβάνουν placebo, συνηγορώντας στη σχετική ασφάλεια του φαρμάκου. Το I<sup>2</sup> βρέθηκε 46%. Θεωρήθηκε ότι υποδεικνύει μέτρια ετερογένεια (Εικόνα 12).



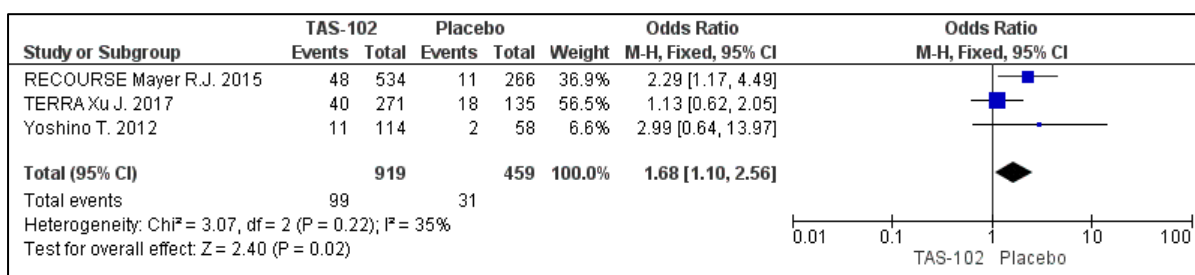
**Εικόνα 12:** Διάγραμμα Forest plot σύγκρισης TAS-102 vs Placebo, Αποτέλεσμα: Serious Adverse Events.

Οι αποσύρσεις των ασθενών λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (dropouts due to adverse events) παρουσιάζουν OR 1.42 (CI 95%, 0.81-2.48). Αν και από το αποτέλεσμα φαίνεται ότι στην ομάδα του placebo το ποσοστό που εγκαταλείπει είναι μικρότερο, χρειάζεται περισσότερη διερεύνηση (P=0.63). Φαίνεται ότι Το I<sup>2</sup> βρέθηκε 0% (Εικόνα 13).



**Εικόνα 13:** Διάγραμμα Forest plot σύγκρισης TAS-102 vs Placebo, Αποτέλεσμα: Dropouts due to adverse events.

Οι αποσύρσεις των ασθενών (dropouts) εμφανίζουν OR 1.68 (CI 95%, 1.10-2.56). Αν και από το αποτέλεσμα φαίνεται ότι στην ομάδα του placebo το ποσοστό που εγκαταλείπει είναι μικρότερο, χρειάζεται περισσότερη διερεύνηση (P=0.22). Το I<sup>2</sup> βρέθηκε 35% και η ετερογένεια θεωρήθηκε μέτρια (Εικόνα 14).



**Εικόνα 14:** Διάγραμμα Forest plot σύγκρισης TAS-102 vs Placebo, Αποτέλεσμα: Dropouts.

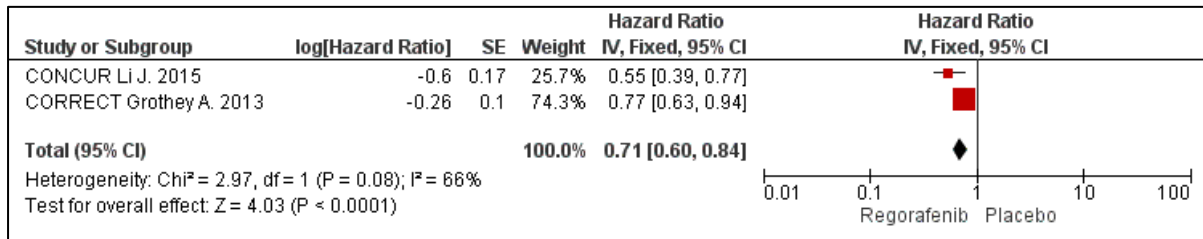
### Ρεγοραφενίμη (regorafenib) vs Placebo

Από την αναζήτηση βρέθηκαν δύο διπλές τυφλές μελέτες (RCTs) που αφορούσαν στην σύγκριση της ρεγοραφενίμης (regorafenib) με placebo. Τα δεδομένα αυτών ενσωματώθηκαν στο Review Manager με βάση τις οδηγίες που τέθηκαν στο πρωτόκολλό μας. Έτσι, προέκυψαν τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης ως προς την συγκεκριμένη σύγκριση. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται και στους αντίστοιχους πίνακες. Η παρουσίαση σε αυτούς γίνεται χρησιμοποιώντας το στατιστικό μοντέλο fixed-effect model.

Η συνολική επιβίωση OS εμφάνισε λόγο κινδύνων HR για την δεδομένη σύγκριση 0.71 (CI 95%, 0.60-0.84). Το αποτέλεσμα συνηγορεί υπέρ της ρεγοραφενίμης. Όσον αφορά στην

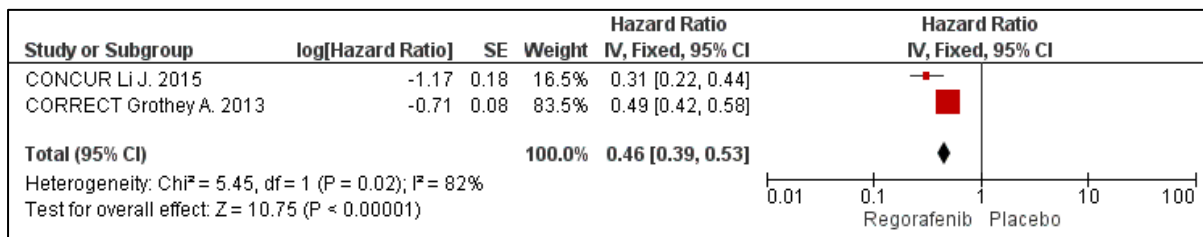


ετερογένεια, μέσω του  $I^2$  βρέθηκε στο 66% (Εικόνα 15). Εφόσον ήταν μεγαλύτερο του 50% θεωρήθηκε σημαντική η ετερογένεια.



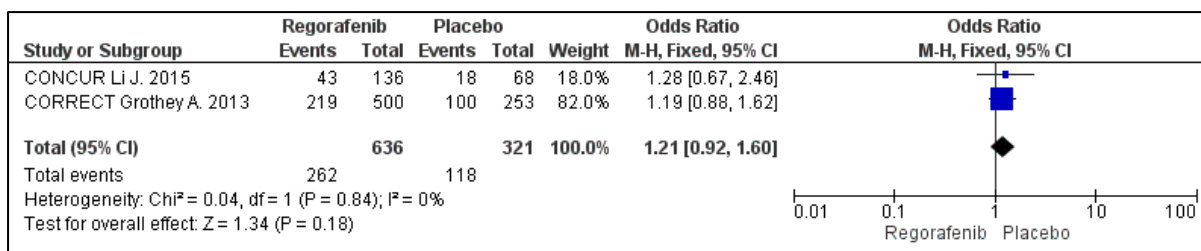
**Εικόνα 15:** Διάγραμμα Forest plot σύγκρισης Regorafenib vs Placebo, Αποτέλεσμα: Overall Survival.

Για την επιβίωση PFS υπολογίστηκε ο λόγος κινδύνων HR και βρέθηκε 0.46 (CI 95%, 0.39-0.53). Μάλιστα, η χαμηλή του τιμή υποδεικνύει σαφές πλεονέκτημα της ρεγοραφενίμης έναντι του placebo. Το  $I^2$  βρέθηκε στο 82% και η ετερογένεια θεωρήθηκε σημαντική (Εικόνα 16).



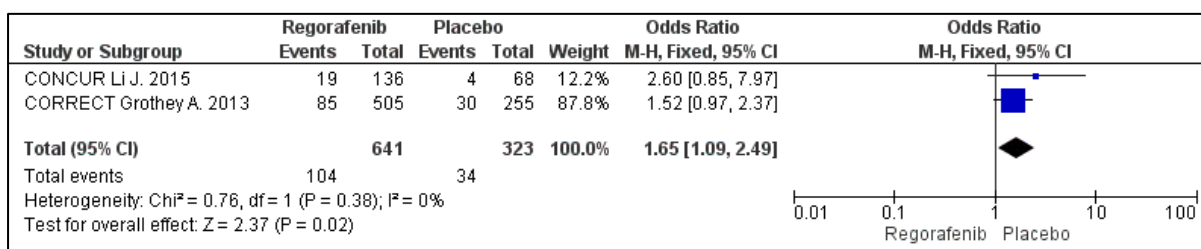
**Εικόνα 16:** Διάγραμμα Forest plot σύγκρισης Regorafenib vs Placebo, Αποτέλεσμα: Progression-Free Survival.

Ως προς τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (SAEs), ο λόγος αναλογιών (odds ratio) που υπολογίστηκε από την ενσωμάτωση των δεδομένων ήταν 1.21 (CI 95%, 0.92-1.60) . Συνυπολογίζοντας το εκτιμώμενο διάστημα εμπιστοσύνης και την τιμή  $P=0.18$ , δεν μπορεί να τεκμηριωθεί ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν ρεγοραφενίμη διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για να εμφανίσουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με τους ασθενείς στην ομάδα του placebo. Το  $I^2$  βρέθηκε 0% (Εικόνα 17).



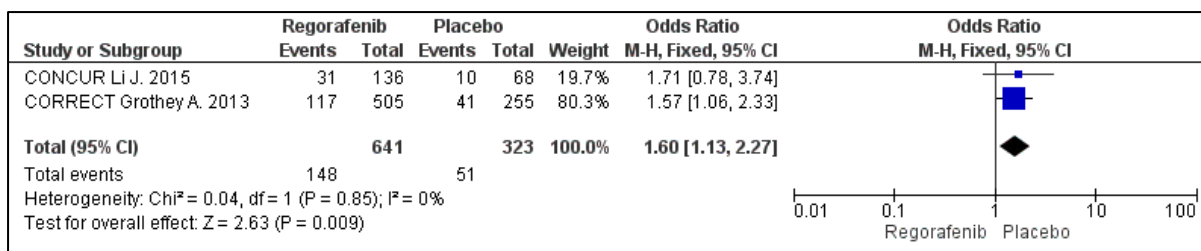
**Εικόνα 17:** Διάγραμμα Forest plot σύγκρισης Regorafenib vs Placebo, Αποτέλεσμα: Serious adverse events.

Οι αποσύρσεις ασθενών λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (dropouts due to adverse events) εμφάνισαν OR 1.65 (CI 95%, 1.09-2.49). Φαίνεται ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν ρεγοραφενίμη έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αποχωρήσουν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Ωστόσο, από το γεγονός αυτό δεν μπορεί να συναχθεί συμπέρασμα για τη σύγκριση της ρεγοραφενίμης με το TAS-102 ως προς τις αποχωρήσεις λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς απαιτείται η έμμεση σύγκριση των δύο. Το I<sup>2</sup> βρέθηκε 0% (Εικόνα 18).



**Εικόνα 18:** Διάγραμμα Forest plot σύγκρισης Regorafenib vs Placebo, Αποτέλεσμα: Dropouts due to adverse events.

Συνολικά οι αποσύρσεις ασθενών (dropouts) παρουσιάζουν OR 1.60 (95% CI, 1.13-2.27). Φαίνεται ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν ρεγοραφενίμη έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αποχωρήσουν από τη μελέτη. Ωστόσο, από το γεγονός αυτό δεν μπορεί να συναχθεί συμπέρασμα για τη σύγκριση της ρεγοραφενίμης με το TAS-102 ως προς τις αποσύρσεις συνολικά, καθώς απαιτείται η έμμεση σύγκριση των δύο. Το I<sup>2</sup> βρέθηκε 0% (Εικόνα 19).



**Εικόνα 19:** Διάγραμμα Forest plot σύγκρισης Regorafenib vs Placebo, Αποτέλεσμα: Dropouts.

### Νιντετανίμπη vs Placebo

Για την νιντετανίμπη βρέθηκε μόνο μία μελέτη σύγκρισής της με placebo, επομένως δεν μπορούσε να συμπεριληφθεί στην μετα-ανάλυση. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, η επιβίωση PFS παρουσιάζει σχετικό κίνδυνο (HR) 0.58 (CI 95%, 0.49-0.69, P: <0.0001). Η επιβίωση OS, εμφανίζει HR 1.01 (CI 95%, 0.86-1.19, P: 0.8659).

Ως προς την ασφάλεια, αναλύθηκαν 765 ασθενείς, από τους οποίους στην ομάδα ελέγχου εμφάνισαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες οι 133 από τους 381, ενώ από την ομάδα που έλαβε νιντετανίμπη οι 149 από τους 384. Λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (dropouts due to adverse events) αποσύρθηκαν 39 ασθενείς από την ομάδα ελέγχου και αντίστοιχα 50 από την ομάδα της νιντετανίμπης. Συνολικά, οι ασθενείς που αποσύρθηκαν ήταν 56 και 65 αντίστοιχα.

### 3.3.7 Υπολογισμός Number Needed to Treat (NNT)

Με βάση τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης υπολογίστηκε ο αριθμός NNT για την αποτελεσματικότητα της τριφλουριδίνης-τιπιρακίλης (TAS-102) και της ρεγοραφενίμπης (regorafenib) αντίστοιχα έναντι placebo.

Ειδικότερα, για το φάρμακο TAS-102, με βάση τον λόγο κινδύνων (hazard ratio) που υπολογίστηκε από την μετα-ανάλυση για την συνολική επιβίωση OS και το διάστημα εμπιστοσύνης 95% αυτού, δηλαδή για HR=0.71 [0.59, 0.84], υπολογίστηκε το NNT= 9.0 και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του (6.1-17.1).

Αντίστοιχα, για την ρεγοραφενίμπη, με βάση το HR=0.71 που υπολογίστηκε από την μετα-ανάλυση για την συνολική επιβίωση και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του [0.60, 0.84], υπολογίστηκε το NNT=9.0 και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης του (6.3-17.1).

### 3.3.8 Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης δικτύου (Network meta-analysis)

Για την πραγματοποίηση της μετα-ανάλυσης δικτύου (network meta-analysis) η επεξεργασία έγινε μόνο στα δεδομένα για το TAS-102 και την ρεγοραφενίμπη. Αυτό διότι όπως προαναφέρθηκε για την νιντετανίμπη βρέθηκε μόνο μία κλινική δοκιμή, επομένως δεν πληρούσε τους όρους για να συμπεριληφθεί στην network μετα-ανάλυση. Για την έμμεση σύγκριση του TAS-102 με την ρεγοραφενίμπη χρησιμοποιήθηκαν σαν μέτρα έκβασης για τα δεδομένα επιβίωσης τα hazard ratios (HRs) και για τα διχοτομικά δεδομένα τα odds ratios (ORs).

Ειδικότερα, ως προς τη συνολική επιβίωση OS, το HR το οποίο υπολογίστηκε για την σύγκριση του TAS-102 με την ρεγοραφενίμπη ισούται με 1. Το διάστημα εμπιστοσύνης (95% CI) βρέθηκε (0.784-1.276). Αντίστοιχα, η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου PFS παρουσίασε για την έμμεση σύγκριση των δύο παρεμβάσεων HR=1 (CI 95%, 0.824, 1.214). Όσον αφορά στην έμμεση σύγκριση των παρεμβάσεων ως προς τη ασφάλεια, η τιμή για τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (SAEs) ήταν OR=0.777 (CI 95%, 0.534, 1.13, P: 0.11683). Οι αποσύρσεις των ασθενών λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (dropouts due to adverse events) παρουσίασαν τιμή OR=0.861 (95% CI, 0.429, 1.725, P: 0.74328), ενώ οι αποσύρσεις συνολικά (dropouts) παρουσίασαν τιμή OR= 1.05 (95% CI, 0.607, 1.816, P: 0.88816).

### 3.3.9 Αξιολόγηση ποιότητας (GRADE)

Η αξιολόγηση της ποιότητας των δεδομένων για το σύνολο των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην μετα-ανάλυση και στην μετα-ανάλυση δικτύου φαίνεται στον πίνακα (Εικόνα 28). Συνολικά, για όλες τις συγκρίσεις, η βαθμολογία μειώθηκε κατά 1 λόγω του κινδύνου μεροληψίας. Αυτό διότι, στην πλειοψηφία των μελετών, εκτιμήθηκε ως προς ένα κριτήριο (τα μη ολοκληρωμένα δεδομένα) υψηλός ο κίνδυνος μεροληψίας. Επίσης η μεροληψία δημοσίευσης (publication bias) θεωρήθηκε χαμηλή και δεν μειώθηκε σε καμία σύγκριση η βαθμολογία λόγω αυτής. Για την λήψη απόφασης ως προς την ετερογένεια

εξετάστηκε το στατιστικό μέγεθος  $I^2$ , το οποίο αν βρεθεί μεγαλύτερο του 50% υποδεικνύει την πιθανή ύπαρξη σημαντικής ετερογένειας.

Η βαθμολόγηση ως προς κάθε αποτέλεσμα ξεχωριστά και για κάθε σύγκριση έχει ως εξής (Πίνακας 9):

- Για την άμεση σύγκριση TAS-102 με placebo, ως προς την συνολική επιβίωση (OS), η βαθμολογία ήταν μέτρια (+3), λόγω περιορισμού από τον κίνδυνο μεροληψίας. Ως προς την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της ασθένειας (PFS) και στις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (SAEs) η βαθμολογία θεωρήθηκε επίσης μέτρια (+3) για τον ίδιο λόγο. Τέλος, οι αποσύρσεις λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (dropouts AEs) θεωρήθηκαν χαμηλής βαθμολογίας (+2), λόγω ανακρίβειας και κινδύνου μεροληψίας και οι αποσύρσεις συνολικά (dropouts) εκτιμήθηκαν ως μέτριας (+3) λόγω κινδύνου μεροληψίας.

- Για την άμεση σύγκριση ρεγοραφενίμπης με placebo, ως προς την συνολική επιβίωση (OS), θεωρήθηκε χαμηλής βαθμολογίας (+2), λόγω κινδύνου μεροληψίας και ετερογένειας. Ως προς την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της ασθένειας (PFS), η βαθμολογία εκτιμήθηκε επίσης χαμηλή (+2) για τον ίδιο λόγο. Στις εκτιμήσεις αυτές συνέβαλε ο υπολογισμός του στατιστικού μεγέθους για την ετερογένεια  $I^2$  στο 66% και 82% αντίστοιχα. Όσον αφορά στις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (SAEs) η βαθμολογία εκτιμήθηκε ως μέτρια (+3) λόγω κινδύνου μεροληψίας. Τέλος, οι αποσύρσεις λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (dropouts AEs) και οι αποσύρσεις συνολικά (dropouts), θεωρήθηκαν επίσης μέτριας βαθμολογίας (+3) για τον ίδιο λόγο.

- Για την έμμεση σύγκριση TAS-102 με ρεγοραφενίμπη, ως προς την συνολική επιβίωση (OS), θεωρήθηκε πολύ χαμηλής βαθμολογίας (+1), λόγω του κινδύνου μεροληψίας, της ετερογένειας και της εμμεσότητας. Η εμμεσότητα στα δεδομένα προκύπτει από το γεγονός ότι δεν βρέθηκε κλινική δοκιμή άμεσης σύγκρισης (head-to-head) των δύο παρεμβάσεων. Ως προς την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της ασθένειας (PFS), για τους ίδιους λόγους η βαθμολογία θεωρήθηκε πολύ χαμηλή (+1). Όσον αφορά στις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (SAEs) η βαθμολογία θεωρήθηκε χαμηλή (+2) λόγω κινδύνου μεροληψίας και εμμεσότητας. Τέλος, οι αποσύρσεις λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (dropouts AEs) θεωρήθηκαν πολύ χαμηλής βαθμολογίας (+1) λόγω ανακρίβειας, κινδύνου μεροληψίας και εμμεσότητας και οι αποσύρσεις συνολικά (dropouts) θεωρήθηκαν χαμηλής βαθμολογίας (+2) λόγω κινδύνου μεροληψίας και εμμεσότητας.

**Πίνακας 9:** Αξιολόγηση ποιότητας (GRADE)

Σύγκριση	Άμεσες Συγκρίσεις (Direct Evidence)		Έμμεσες συγκρίσεις (Indirect evidence)	
	Αποτέλεσμα	GRADE	Αποτέλεσμα	GRADE
<b>Overall Survival</b>				
TAS-102 vs Placebo	0.71 [0.59, 0.84]	+3 Μέτρια	-	-
Regorafenib vs Placebo	0.71 [0.60, 0.84]	+2 Χαμηλή	-	-
TAS-102 vs Regorafenib	-	-	1 [0.784, 1.276]	+1 Πολύ χαμηλή
<b>Progression-Free Survival</b>				
TAS-102 vs Placebo	0.46 [0.41, 0.52]	+3 Μέτρια	-	-
Regorafenib vs Placebo	0.46 [0.39, 0.53]	+2 Χαμηλή	-	-
TAS-102 vs Regorafenib	-	-	1 [0.824, 1.214]	+1 Πολύ χαμηλή
<b>Serious Adverse Events</b>				
TAS-102 vs Placebo	0.94 [0.73, 1.21]	+3 Μέτρια	-	-
Regorafenib vs Placebo	1.21 [0.92, 1.60]	+3 Μέτρια	-	-
TAS-102 vs Regorafenib	-	-	0.777 [0.534, 1.13]	+2 Χαμηλή
<b>Dropouts due to AEs</b>				
TAS-102 vs Placebo	1.42 [0.81, 2.48]	+2 Χαμηλή	-	-
Regorafenib vs Placebo	1.65 [1.09, 2.49]	+3 Μέτρια	-	-
TAS-102 vs Regorafenib	-	-	0.861 [0.429, 1.725]	+1 Πολύ χαμηλή
<b>Dropouts</b>				
TAS-102 vs Placebo	1.68 [1.10, 2.56]	+3 Μέτρια	-	-
Regorafenib vs Placebo	1.60 [1.13, 2.27]	+3 Μέτρια	-	-
TAS-102 vs Regorafenib	-	-	1.05 [0.607, 1.816]	+2 Χαμηλή

AEs: Adverse Events

### 3.4 Συζήτηση

Σήμερα, έχει αποδειχθεί η ευεργετική δράση των από του στόματος χορηγούμενων παραγόντων τριφλουριδίνη-τιπιρακίλη (trifluridine-tipiracil, TAS-102) και ρεγοραφενίμη (regorafenib) στους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου. Μέσω των πολυκεντρικών κλινικών μελετών φάσης 3, RE COURSE και CORRECT τεκμηριώθηκε η αποτελεσματικότητά τους στην επιβίωση των ασθενών που πάσχουν από τη συγκεκριμένη νόσο και δεν μπορούν να λάβουν τις ενδεικνυόμενες θεραπείες είτε επειδή έχουν αναπτύξει ανθεκτικότητα σε αυτές είτε λόγω τοξικότητας. Ταυτόχρονα, ερευνάται για τον ίδιο σκοπό η αποτελεσματικότητα ενός άλλου per os χορηγούμενου φαρμάκου, της νιντεδανίμης (nintedanib), αν και δεν έχει λάβει ένδειξη για τον μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν μέσω της μετα-ανάλυσης δικτύου (network meta-analysis) να γίνει σύγκριση φαρμάκων τα οποία χορηγούνται από του στόματος για το μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου, ώστε να βοηθήσει την λήψη κλινικών αποφάσεων, ειδικά για ασθενείς στους οποίους δεν μπορούν να χορηγηθούν τα φάρμακα που ενδείκνυται σαν πρώτη και δεύτερης γραμμής θεραπεία. Τα φάρμακα που συγκρίθηκαν στη μελέτη αυτή ήταν η τριφλουριδίνη-τιπιρακίλη (trifluridine-tipiracil, TAS-102), η ρεγοραφενίμη (regorafenib) και η νιντεδανίμη (nintedanib).

Για το σκοπό αυτό, σαν κύρια αποτελέσματα τέθηκαν η συνολική επιβίωση (overall survival, OS) και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της ασθένειας (progression-free survival, PFS). Εν ολίγοις, η σύγκριση της αποτελεσματικότητας των υπό εξέταση παρεμβάσεων έγινε ως προς αυτές τις παραμέτρους. Με την ολοκλήρωση της μετα-ανάλυσης, τα hazard ratios τα οποία εκτιμήθηκαν υποδεικνύουν την ανωτερότητα των φαρμάκων τριφλουριδίνη-τιπιρακίλη (trifluridine-tipiracil, TAS-102) και ρεγοραφενίμη (regorafenib) έναντι εικονικού φαρμάκου (placebo) ως προς την αποτελεσματικότητα. Μάλιστα, οι χαμηλές εκτιμώμενες τιμές των hazard ratios με τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης τους 95% όσον αφορά στην επιβίωση PFS, δηλαδή για το TAS-102, HR=0.46 [95% CI, 0.41, 0.52] και για την ρεγοραφενίμη HR=0.46 [95% CI, 0.39, 0.53] υποδεικνύουν το σαφές όφελος και των δύο παρεμβάσεων σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου ως προς το χρόνο επιβίωσης χωρίς να παρουσιάσουν επιδείνωση της νόσου.

Η έμμεση σύγκριση του TAS-102 με την ρεγοραφενίμη από τη μετα-ανάλυση δικτύου πραγματοποιήθηκε αξιοποιώντας τα δεδομένα από τις 5 συνολικά κλινικές δοκιμές (RCTs) που βρέθηκαν για την άμεση σύγκριση των φαρμάκων αυτών με placebo. Από τη σύγκριση

αυτή, αναδείχτηκε πως οι δύο συγκεκριμένες παρεμβάσεις δεν εμφανίζουν διαφορά ως προς την αποτελεσματικότητά τους. Το γεγονός αυτό αφορά στο χρόνο επιβίωσης που κερδίζουν οι ασθενείς που λαμβάνουν τις θεραπείες αυτές, τόσο συνολικά όσο και στο χρόνο χωρίς εμφάνιση επιδείνωσης της νόσου. Ο υπολογισμός του NNT= 9.0 και για το TAS-102 και για την ρεγοραφενίμπη, συνάδει με το αποτέλεσμα της έμμεσης σύγκρισης των φαρμάκων αυτών ως προς τη συνολική επιβίωση. Το μέτρο αυτό μπορεί να χρησιμεύσει στην ανάδειξη της αποτελεσματικότητας αυτών των παρεμβάσεων στην κλινική πράξη.

Ωστόσο, στη συγκεκριμένη μελέτη το ένα από τα τρία υπό εξέταση φάρμακα, η νιντεδανίμπη (nintedanib) δεν μπόρεσε να συμπεριληφθεί στη μετα-ανάλυση και στη μετα-ανάλυση δικτύου, λόγω του περιορισμού που τέθηκε από το πρωτόκολλο για την εύρεση τουλάχιστον δύο κλινικών δοκιμών για την κάθε παρέμβαση κατά την αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων. Η μελέτη που αφορά στην κλινική δοκιμή για την νιντεδανίμπη (LUME-Colon 1) συμπεριλήφθηκε στη συστηματική ανασκόπηση. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής είναι θετικά ως προς την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, PFS (HR: 0.58, 95% CI 0.49-0.69) ωστόσο δε φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά με το placebo για τη συνολική επιβίωση OS (P: 0.8659). Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την εκτίμηση της συμβολής του φαρμάκου αυτού στο μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου και συνεπώς την πιθανή επιλογή χορήγησής του στη θεραπεία της νόσου στην κλινική πράξη. Να σημειωθεί πως στο πλαίσιο της συστηματικής ανασκόπησης η εκτίμηση του κινδύνου μεροληψίας αποτελεί απαραίτητο στοιχείο για την εκτίμηση της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων. Όμως, τα απαραίτητα στοιχεία για να πραγματοποιηθεί δεν ήταν διαθέσιμα κατά τη συγγραφή της παρούσας εργασίας, καθώς δεν υπήρχε διαθέσιμο άρθρο για την περιγραφή των όρων διεξαγωγής της μελέτης. Τα στοιχεία τα οποία χρησιμοποιήθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση ελήφθησαν από την ηλεκτρονική πλατφόρμα [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

Σαν δευτερεύοντα αποτελέσματα μέσω των οποίων μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα για την ασφάλεια του TAS-102 και της ρεγοραφενίμπης τέθηκαν οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (serious adverse events, SAEs) και οι αποσύρσεις (dropouts) συνολικά και λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Ως προς τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα πως τα φάρμακα αυτά είναι ασφαλή, καθώς δεν τεκμηριώνεται το ότι εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με το placebo. Από την έμμεση σύγκρισή τους βγαίνει το συμπέρασμα πως δεν εμφανίζεται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους όσον αφορά στις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (P: 0.11683). Ταυτόχρονα δεν προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους όσον



αφορά στις αποσύρσεις τόσο λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών όσο και συνολικά (P: 0.74328 και 0.88816 αντίστοιχα).

Η απουσία των μελετών απευθείας σύγκρισης των τριών θεραπειών μεταξύ τους (head-to-head) αποτελεί μειονέκτημα για την σύγκριση αυτών και τελικά για την λήψη κλινικών αποφάσεων. Το γεγονός αυτό αποτυπώνεται και στη μείωση της βαθμολογίας κατά 1 βαθμό σύμφωνα με τα κριτήρια GRADE λόγω της εμμεσότητας των δεδομένων στην έμμεση σύγκριση των παρεμβάσεων TAS-102 και ρεγοραφενίμπη. Επίσης, μειονέκτημα για τη μελέτη αυτή αποτελεί το γεγονός πως αφορά σε μικρό αριθμό μελετών, επομένως αφορά και σε έναν περιορισμένο αριθμό ασθενών. Ακόμη, οι διαφορές στο ποσοστό των ασθενών από την κάθε ομάδα που αποχώρησαν στις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση, αποτελούν μειονέκτημα, διότι αυξάνουν τον πιθανό κίνδυνο μεροληψίας υπέρ του placebo. Οι αδυναμίες αυτές αντανakλώνται και στην εκτίμηση της ποιότητας του σώματος των δεδομένων της μετα-ανάλυσης κατά GRADE. Η έμμεση σύγκριση των φαρμάκων TAS-102 και ρεγοραφενίμπης εκτιμήθηκε πως παρουσιάζει άλλωστε πολύ χαμηλή βαθμολογία, γεγονός που πρέπει να συνυπολογιστεί στην εξαγωγή των τελικών συμπερασμάτων.

Τέλος, κατά την αναζήτηση στη βιβλιογραφία βρέθηκε μελέτη που αφορούσε σε μετα-ανάλυση δικτύου (network meta-analysis) για τα φάρμακα TAS-102 και ρεγοραφενίμπη, από τους Abrahao ABK et al. [38] Στο πλαίσιο αυτής, για την αποτελεσματικότητα εξετάστηκαν η συνολική επιβίωση (OS) και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και βρέθηκε πως οι δύο θεραπείες δεν εμφανίζουν μεταξύ τους στατιστικά σημαντική διαφορά για κανένα από τα δύο. Ως προς την ασφάλεια εξήχθη το συμπέρασμα πως η ρεγοραφενίμπη σχετίζεται με μεγαλύτερη τοξικότητα, διότι εκτιμήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Το συμπέρασμα αυτό διαφέρει από το συμπέρασμα της παρούσας μελέτης. Ωστόσο, χρειάζεται να αναφερθεί πως στη μετα-ανάλυση δικτύου που βρέθηκε στη βιβλιογραφία, εξετάστηκε σαν αποτέλεσμα η τοξικότητα λόγω όλων των αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, όλων των βαθμών (all grade any toxicity) και όχι οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (SAEs), που αποτελούν ένα από τα δευτερεύοντα αποτελέσματα που εξετάστηκαν στη συγκεκριμένη εργασία. Ακόμη, στη μετα-ανάλυση των Abrahao ABK et al. [38], η αναζήτηση μελετών αφορούσε στο διάστημα έως το Νοέμβριο του 2015 και συμπεριλήφθηκαν τρεις μελέτες που αφορούσαν στις κλινικές δοκιμές RE COURSE, CONCUR, CORRECT. Επομένως, για τη σύγκριση των TAS-102 και ρεγοραφενίμπη αξιοποιήθηκαν μόνο 3 από τις 5 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μετα-ανάλυση δικτύου.

### 3.5 Συμπεράσματα

Από τη μετα-ανάλυση προκύπτει πως τα per os χορηγούμενα φάρμακα TAS-102 και ρεγοραφενίμπη πλεονεκτούν και τα δύο έναντι του placebo ως προς την επίδρασή τους στη συνολική επιβίωση (OS) και στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου που δεν μπορούν να λάβουν τις θεραπείες πρώτης και δεύτερης γραμμής. Από την έμμεση σύγκρισή τους προκύπτει πως τα δύο αυτά φάρμακα δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους τόσο ως προς την αποτελεσματικότητα (OS και PFS), όσο και ως προς την ασφάλεια.

## Abstract

### **Background**

Current treatment options for patients with metastatic colorectal cancer (CRC) include the tyrosine kinase inhibitor regorafenib and the cytotoxic combination of trifluridine and tipiracil (TAS-102). The tyrosine kinase inhibitor nintedanib is under investigation for the same purpose. An assessment of the overall survival rates and safety profiles of these therapeutic agents with different dosing strategies is necessary in order to further define their role in the treatment of metastatic CRC.

### **Objectives**

The aim of the present study is to assess the efficacy and toxicity of oral medications, specifically nintedanib, regorafenib and trifluridine-tipiracil vs placebo and to generate a clinically useful ranking of these treatments for patients with metastatic colorectal cancer (CRC).

### **Methods**

A search strategy was developed in order to conduct a comprehensive literature search in the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and PUBMED. Two independent researchers selected the studies and extracted the data. The studies selected were all double-blind randomized controlled trials. Article selection, data extraction, risk of bias of included studies and GRADE assessment for NMA estimates were done by two independent authors. A standard meta-analysis and indirect comparison were then performed, using the data extracted from the chosen studies. The primary outcomes of the study were overall survival (OS) and progression-free survival (PFS), for which hazard ratios (HRs) were estimated. Secondary outcomes included serious adverse events (SAEs), dropouts and dropouts due to adverse events, for which odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals, were estimated. The NetMetaXL was used for the indirect comparison. The Number Needed to Treat (NNT) for the OS in 6 months was also calculated.

## Results

The studies that fulfilled the inclusion criteria were six (6). Two (2) reported the results from a comparison of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in two double-blind randomized controlled trials. Three (3) other studies compared TAS-102 plus BSC versus placebo plus BSC. The final study, presented the results of the comparison between nintedanib plus BSC versus placebo plus BSC. The standard meta-analysis estimated that TAS-102 presented an HR of 0.71 (95% CI 0.59, 0.84) and an HR of 0.46 (95% CI 0.41, 0.52) for OS and PFS respectively. Regorafenib showed an HR of 0.71 (95% CI 0.60, 0.84) for OS and an HR of 0.46 (95% CI 0.39, 0.53) for PFS. ORs for serious adverse events were estimated to be 0.94 (95% CI 0.73, 1.21) and 1.21 (95% CI 0.92, 1.60) for TAS-102 and regorafenib, respectively. Additionally, TAS-102 presented an OR of 1.42 (95% CI 0.81, 2.48) for dropouts due to adverse events and an OR of 1.68 (95% CI 1.10, 2.56) for dropouts. Regorafenib presented ORs of 1.65 (95% CI 1.09, 2.49) and 1.60 (95% CI 1.13, 2.27). Patients with disease progression were excluded from the estimation of dropouts. The indirect comparison did not show any significant differences when comparing the two treatments regorafenib and TAS-102 to each other. HRs of regorafenib and TAS-102 were 1 (95% CI 0.784, 1.276) and 1 (95% CI 0.824, 1.214) for OS and PFS, respectively. Additionally, the indirect comparison did not show any significant differences in terms of dropouts, dropouts due to adverse events and serious adverse events comparing regorafenib vs TAS-102. ORs were 1.05 (95% CI 0.607, 1.816), 0.861 (95% CI 0.429, 1.725) and 0.777 (95% CI 0.534, 1.13), respectively. The number needed to treat (NNT) for OS at 6 months were estimated to be 9.0 (95% CI 6.3, 17.1) and 9.0 (95% CI 6.1, 17.1) for regorafenib and TAS-102, respectively.

## Conclusions

Both TAS-102 and regorafenib presented a positive effect with respect to OS and PFS for patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard treatment. The indirect comparison of TAS-102 and regorafenib did not show any significant difference between the two treatments with respect to the overall survival, the progression free survival and the safety profile.

## Περίληψη

### Εισαγωγή

Σήμερα, στις θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου συμπεριλαμβάνονται ο αναστολέας τυροσινικών κινασών ρεγοραφενίμη (regorafenib) και ο κυτταροτοξικός συνδυασμός της τριφλουριδίνης με την τιπρακίλη (trifluridine and tipiracil, TAS-102). Ο αναστολέας τυροσινικών κινασών νιντεδανίμη (nintedanib) ερευνάται για τον ίδιο σκοπό. Η εκτίμηση των αποτελεσμάτων των θεραπειών αυτών παραγόντων στη συνολική επιβίωση και της ασφάλειάς τους, σε διαφορετικά δοσολογικά σχήματα, είναι απαραίτητα για να καθοριστεί περαιτέρω ο ρόλος τους στη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου παχέος εντέρου.

### Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα και η τοξικότητα από του στόματος χορηγούμενων φαρμάκων, ειδικότερα για τη νιντεδανίμη, την ρεγοραφενίμη και την τριφλουριδίνη-τιπρακίλη ενάντια στη χορήγηση εικονικού φαρμάκου, καθώς και να προκύψει μία χρήσιμη στην κλινική πράξη κατάταξη των θεραπειών αυτών στους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου.

### Μέθοδοι

Αναπτύχθηκε στρατηγική διερεύνησης για να πραγματοποιηθεί ενδεδειγμένη έρευνα στη βιβλιογραφία στις βάσεις δεδομένων Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) και PUBMED. Δύο ερευνητές που δούλευαν ανεξάρτητα μεταξύ τους επέλεξαν τις μελέτες και εξήγαγαν τα δεδομένα. Οι επιλεγμένες μελέτες ήταν όλες διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Η επιλογή των άρθρων, η εξαγωγή των δεδομένων, η εκτίμηση του κινδύνου μεροληψίας των μελετών και η εκτίμηση των αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης δικτύου κατά GRADE πραγματοποιήθηκαν από τους δύο ανεξάρτητους ερευνητές. Στη συνέχεια διεξήχθη μετα-ανάλυση και έμμεση σύγκριση των θεραπειών παραγόντων για τις επιλεγμένες μελέτες. Σαν κύρια αποτελέσματα τέθηκαν η συνολική επιβίωση (OS) και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της ασθένειας (PFS), για τα οποία υπολογίστηκαν οι λόγοι κινδύνων HRs. Σαν δευτερεύοντα αποτελέσματα τέθηκαν οι σοβαρές ανεπιθύμητες

ενέργειες (SAEs), οι αποσύρσεις συνολικά και οι αποσύρσεις λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (dropouts, dropouts due to adverse events), για τα οποία υπολογίστηκαν οι λόγοι αναλογιών (odds ratios, ORs) και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους. Η έμμεση σύγκριση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το NetMetaXL. Ο αριθμός NNT ως προς τη συνολική επιβίωση στους 6 μήνες υπολογίστηκε.

### **Αποτελέσματα**

Οι μελέτες οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια ήταν έξι (6). Δύο (2) κατέγραφαν τα αποτελέσματα της σύγκρισης της ρεγοραφενίμης σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική αγωγή με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική αγωγή σε δύο διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Οι τρεις (3) μελέτες αφορούσαν στη σύγκριση του TAS-102 σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική αγωγή με εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική αγωγή. Η τελευταία μελέτη παρουσίαζε τα αποτελέσματα της σύγκρισης μεταξύ νιντεδανίμης σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική αγωγή και εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με την καλύτερη υποστηρικτική αγωγή. Από τη μετα-ανάλυση υπολογίστηκε ότι το TAS-102 παρουσίασε HR 0.71 (95% CI 0.59, 0.84) και HR 0.46 (95% CI 0.41, 0.52) όσον αφορά στα OS και PFS αντίστοιχα. Η ρεγοραφενίμη παρουσίασε HR 0.71 (95% CI 0.60, 0.84) ως προς την επιβίωση OS και HR 0.46 (95% CI 0.39, 0.53) ως προς την επιβίωση PFS. Τα ORs που υπολογίστηκαν για τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν 0.94 (95% CI 0.73, 1.21) και 1.21 (95% CI 0.92, 1.60) για τα TAS-102 και την ρεγοραφενίμη, αντίστοιχα. Επιπρόσθετα, το TAS-102 παρουσίασε OR 1.42 (95% CI 0.81, 2.48) ως προς τις αποσύρσεις λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών και OR 1.68 (95% CI 1.10, 2.56) για τις αποσύρσεις ασθενών συνολικά. Αντίστοιχα, η ρεγοραφενίμη παρουσίασε ORs 1.65 (CI 95% 1.09, 2.49) και 1.60 (95% CI 1.13, 2.27). Οι ασθενείς που αποσύρθηκαν λόγω εξέλιξης της νόσου αποκλείστηκαν από τον υπολογισμό των αποσύρσεων. Η έμμεση σύγκριση των TAS-102 και ρεγοραφενίμη δεν ανέδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ τους. Τα HRs για την έμμεση σύγκρισή τους ήταν 1 (95% CI 0.784, 1.276) και 1 (95% CI 0.824, 1.214) για την επιβίωση OS και PFS, αντίστοιχα. Επιπλέον, η έμμεση σύγκρισή τους δεν ανέδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ τους ως προς τις αποσύρσεις συνολικά, τις αποσύρσεις λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών και τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα ORs που υπολογίστηκαν ήταν 1.05 (95% CI 0.607, 1.816), 0.861 (95% CI 0.429, 1.725) και 0.777 (95% CI 0.534, 1.13), αντίστοιχα. Ο αριθμός number needed to treat (NNT)

για την επιβίωση OS στους 6 μήνες ήταν 9.0 (95% CI 6.3, 17.1) και 9.0 (95% CI και το 95% 6.1,17.1) όπως εκτιμήθηκε για την ρεγοραφενίμη και το TAS-102, αντίστοιχα.

### **Συμπεράσματα**

Τόσο το φάρμακο TAS-102 όσο και η ρεγοραφενίμη παρουσίασαν θετική επίδραση ως προς την επιβίωση OS και PFS στους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου που παρουσιάζουν ανθεκτικότητα στην ενδεικνυόμενη θεραπεία. Η έμμεση σύγκριση των TAS-102 και ρεγοραφενίμη δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο θεραπειών, ούτε ως προς την επιβίωση (OS και PFS) ούτε ως προς την ασφάλεια.

## Βιβλιογραφία

- 1 Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;**49**:1374–403. doi:10.1016/j.ejca.2012.12.027
- 2 Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, *et al.* European cancer mortality predictions for the year 2018 with focus on colorectal cancer. *Ann Oncol* 2018;**29**:1016–22. doi:10.1093/annonc/mdy033
- 3 American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2018. *Am Cancer Soc* 2018;:28–43. doi:10.1182/blood-2015-12-687814
- 4 NIH. Colon Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version. 2016.[http://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/colon-treatment-pdq#cit/section\\_1.1](http://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/colon-treatment-pdq#cit/section_1.1)
- 5 Marley AR, Nan H. Epidemiology of colorectal cancer. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2016;**7**:105–14. doi:10.1093/bmb/64.1.1
- 6 Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, *et al.* ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;**27**:1386–422. doi:10.1093/annonc/mdw235
- 7 Vogel A, Hofheinz RD, Kubicka S, *et al.* Treatment decisions in metastatic colorectal cancer – Beyond first and second line combination therapies. *Cancer Treat Rev* 2017;**59**:54–60. doi:10.1016/j.ctrv.2017.04.007
- 8 Jeffers KD. Trifluridine/Tipiracil: Old Drug, New Tricks. *J Adv Pract Oncol* 2016;**7**:449–53. doi:10.6004/jadpro.2016.7.4.7
- 9 Mota JM, Fonseca LG, Braghiroli MI, *et al.* Review on TAS-102 development and its use for metastatic colorectal cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2016;**104**:91–7. doi:10.1016/j.critrevonc.2016.05.015
- 10 Murakami Y, Kazuno H, Emura T, *et al.* Different mechanisms of acquired resistance to fluorinated pyrimidines in human colorectal cancer cells. *Int J Oncol* 2000;**17**:277–83.
- 11 Emura T, Murakami Y, Nakagawa F, *et al.* A novel antimetabolite, TAS-102 retains its effect on FU-related resistant cancer cells. *Int J Mol Med* 2004;**13**:545–9.



- doi:10.3892/ijmm.13.4.545
- 12 Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA). Lonsurf Summary of Product Characteristics (SPC). 2016.
  - 13 Sunakawa Y, Izawa N, Mizukami T, *et al.* Profile of trifluridine/tipiracil hydrochloride in the treatment of metastatic colorectal cancer: Efficacy, safety, and place in therapy. *Onco Targets Ther* 2017;**10**:4599–605. doi:10.2147/OTT.S106101
  - 14 Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, *et al.* Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2015;**372**:1909–19. doi:10.1056/NEJMoa1414325
  - 15 Van Cutsem E, Mayer RJ, Laurent S, *et al.* The subgroups of the phase III RECURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo with best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2018;**90**:63–72. doi:10.1016/j.ejca.2017.10.009
  - 16 Lee JJ, Chu E. Sequencing of antiangiogenic agents in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2014;**13**:135–44. doi:10.1016/j.clcc.2014.02.001
  - 17 Goel G. Evolution of regorafenib from bench to bedside in colorectal cancer: Is it an attractive option or merely a “me too” drug? *Cancer Manag Res* 2018;**10**:425–37. doi:10.2147/CMAR.S88825
  - 18 Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA). Stivarga Summary of Product Characteristics (SPC). 2006.
  - 19 De Wit M, Boers-Doets CB, Saettini A, *et al.* Prevention and management of adverse events related to regorafenib. *Support Care Cancer* 2014;**22**:837–46. doi:10.1007/s00520-013-2085-z
  - 20 Awasthi N, Schwarz RE. Profile of nintedanib in the treatment of solid tumors: The evidence to date. *Onco Targets Ther* 2015;**8**:3691–701. doi:10.2147/OTT.S78805
  - 21 Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA). Vargatef Summary of Product Characteristics (SPC). 2009.
  - 22 Van Cutsem E, Yoshino T, Hocke J, *et al.* Rationale and Design for the LUME-Colon

- 1 Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Nintedanib Plus Best Supportive Care Versus Placebo Plus Best Supportive Care in Patients with Advanced Colorectal Cancer Refractory to Stan. *Clin Colorectal Cancer* 2016;**15**:91–94e1. doi:10.1016/j.clcc.2015.09.005
- 23 Higgins JP, Green S. Chapter 1.2: Systematic Reviews. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2008. 6.
- 24 Tonin FS, Rotta I, Mendes AM, *et al*. Network meta-analysis: A technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. *Pharm Pract (Granada)* 2017;**15**:1–11. doi:10.18549/PharmPract.2017.01.943
- 25 Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, *et al*. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials* 2007;**8**:1–16. doi:10.1186/1745-6215-8-16
- 26 Deeks JJ, Higgins J, Green S. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2011.
- 27 Higgins JPT, Altman DG SJ (Editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2011. 187–241. doi:10.1001/jama.2013.109501.Conflict
- 28 Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. *Bmj* 1999;**319**:1492–5. doi:10.1136/bmj.319.7223.1492
- 29 Altman DG, Deeks JJ. Meta-analysis, Simpson’s paradox, and the number needed to treat. *BMC Med Res Methodol* 2002;**2**:1–5. doi:10.1186/1471-2288-2-3
- 30 Puhan MA, Schunemann HJ, Murad MH, *et al*. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *Bmj* 2014;**349**:g5630–g5630. doi:10.1136/bmj.g5630
- 31 Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, *et al*. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;**64**:401–6. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.015
- 32 Parmar MKB, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med* 1998;**17**:2815–34. doi:10.1002/(SICI)1097-0258(19981230)17:24<2815::AID-SIM110>3.0.CO;2-8

- 33 Mendes D, Alves C, Batel-Marques F. Number needed to treat (NNT) in clinical literature: An appraisal. *BMC Med* 2017;**15**:1–13. doi:10.1186/s12916-017-0875-8
- 34 Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, *et al.* TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;**13**:993–1001. doi:10.1016/S1470-2045(12)70345-5
- 35 Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, *et al.* Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;**381**:303–12. doi:10.1016/S0140-6736(12)61900-X
- 36 Li J, Qin S, Xu R, *et al.* Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;**16**:619–29. doi:10.1016/S1470-2045(15)70156-7
- 37 Kim TW, Shen L, Xu JM, *et al.* TERRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of TAS-102 in Asian patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;**27**:465PD. doi:10.1093/ANNONC/MDW370.14
- 38 Abrahao ABK, Ko YJ, Berry S, *et al.* A Comparison of Regorafenib and TAS-102 for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2018;**17**:113–20. doi:10.1016/j.clcc.2017.10.016