

Vectibix[®] (panitumumab) w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w I linii leczenia dorosłych chorych na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego

Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna

Warszawa, 2019

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/ fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Amgen Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	8
1 Cel analizy.....	13
2 Metodyka.....	14
3 Problem zdrowotny – przerzuty raka jelita grubego	16
3.1 Populacja docelowa.....	16
3.2 Definicja i klasyfikacja	16
3.3 Epidemiologia.....	18
3.4 Epidemiologia i czynniki ryzyka	23
3.5 Patomechanizm.....	23
3.6 Objawy.....	24
3.7 Rozpoznanie.....	24
3.8 Rokowanie i czynniki rokownicze	25
3.9 Leczenie	26
3.9.1 Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	26
3.9.2 Rekomendacje finansowe.....	32
4 Interwencja – panitumumab.....	34
5 Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	35
5.1 Komparator – cetuksymab	36
6 Przegląd systematyczny	38
6.1 Źródła danych.....	38
6.2 Selekcja odnalezionych badań	39
6.3 Ocena jakości badań.....	39
6.4 I etap przeglądu – opracowania wtórne	40
6.4.1 Strategia wyszukiwania	40
6.4.2 Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	40
6.4.3 Badania włączone.....	41
6.5 II etap przeglądu – badania pierwotne	45
6.5.1 Strategia wyszukiwania	45
6.5.2 Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	46
6.5.3 Badania włączone.....	48
6.5.4 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych.....	50
6.6 III etap przeglądu – badania pierwotne	52
6.6.1 Strategia wyszukiwania	52
6.6.2 Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	52
6.6.3 Badania włączone.....	54

6.7	Włączone badania pierwotne	56
6.7.1	Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych – etap II.....	56
6.7.2	Ocena wiarygodności badań.....	59
6.7.3	Analiza heterogeniczności badań.....	60
6.7.4	Punkty końcowe.....	63
6.8	Analiza statystyczna i interpretacja wyników	69
6.9	Ocena skuteczności panitumumabu + FOLFIRI w porównaniu z cetuksymabem + FOLFIRI w populacji RAS WT	69
6.9.1	Przeżycie całkowite	70
6.9.2	Progresja choroby	71
6.9.3	Odpowiedź na leczenie	72
6.9.4	Resekcja	74
6.10	Ocena skuteczności panitumumabu + FOLFIRI w porównaniu z cetuksymabem + FOLFIRI w populacji KRAS WT	75
6.10.1	Jakość życia	76
6.10.2	Hospitalizacja	80
6.10.3	Przeżycie całkowite.....	81
6.10.4	Progresja choroby	81
6.10.5	Remisja	83
6.10.6	Odpowiedź na leczenie	83
6.10.7	Resekcja	84
6.11	Ocena bezpieczeństwa panitumumabu + FOLFIRI w porównaniu z cetuksymabem + FOLFIRI w populacji RAS WT	85
6.11.1	Zgon.....	86
6.11.2	Ciężkie działania niepożądane.....	86
6.11.3	Działania niepożądane	87
6.11.4	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	87
6.11.5	Zdarzenia niepożądane	88
6.12	Ocena bezpieczeństwa panitumumabu + FOLFIRI w porównaniu z cetuksymabem + FOLFIRI w populacji KRAS WT	92
6.12.1	Zgon.....	93
6.12.2	Ciężkie działania niepożądane.....	93
6.12.3	Działania niepożądane	94
6.12.4	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	95
6.12.5	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	96
6.13	Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa panitumumab + FOLFIRI vs cetuksymab + FOLFIRI wg EMA.....	114
6.14	Ocena stosunku korzyści do ryzyka	115
6.15	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.....	118

6.15.1	Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	118
6.15.2	Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	119
6.15.3	Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach opublikowanych na stronie FDA	124
6.15.4	Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach opublikowanych na stronie URPL	124
6.15.5	Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków	125
7	Ograniczenia	127
8	Podsumowanie	129
9	Dyskusja.....	133
10	Załączniki	135
10.1	Strategia wyszukiwania w bazach głównych	135
10.2	Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	137
10.3	Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	137
10.3.1	Badanie Dawoud 2014	137
10.3.2	Badanie Degirmencioglu 2019	139
10.3.3	Badanie Köhne 2012	141
10.3.4	Badanie CAPRI-GOIM	144
10.3.5	Badanie FIRE-3	146
10.3.6	Badanie CRYSTAL	150
10.3.7	Badanie Ocivirk 2010	154
10.3.8	Badanie Geredeli 2018	157
10.3.9	Badanie PLANET-TTD.....	158
10.3.10	Badanie Dermatux.....	161
10.4	Prace włączone do opracowania	163
10.5	Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	166
10.6	Klasyfikacja doniesień naukowych	179
10.7	Skale oceny jakości badań	180
10.7.1	Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2	180
10.7.2	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane	186
10.7.3	Ocena jakości badań kontrolnych bez randomizacji – Skala Newcastle-Ottawa (NOS) dla badań kohortowych.....	187
10.7.4	Ocena jakości serii przypadków wg skali NICE	188
	Spis rysunków	190
	Spis tabel	191
	Bibliografia	194

Wykaz skrótów i akronimów

AHS	ang. Alberta Health Service - organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BEW	bewacyzumab
CEA	ang. carcinoembryonic antygen - antygen rakowo- płodowy
CENTRAL	ang. The Cochrane Central Register of Controlled Trials - baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CET	cetuksymab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. confidence interval - przedział ufności
CRD	ang. Centre for Reviews and Dissemination - Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CTCAE	ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events - powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
CTEP	ang. Cancer Therapy Evaluation Program - program oceny leczenia nowotworowego
ECOG	ang. Eastern Cooperative Oncology Group - skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EGFR	ang. epidermal growth factor receptor - receptor nabłonkowego czynnika wzrostu
EMA	ang. European Medicines Agency - Europejska Agencja Leków
EQ-5D	Kwestionariusz EuroQol, służący do oceny jakości życia
ESMO	ang. European Society for Medical Oncology - Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
FDA	ang. Food and Drug Administration - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FOLFIRI	schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl
FOLFOX	schemat chemioterapii: oksaliplatyna, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl
GCP	ang. good clinical practice - dobra praktyka kliniczna
GGT	ang. gamma-glutamyl transferase - gamma-glutamylotransferaza
GRADE	ang. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation - system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HTA	ang. health technology assessment - ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IgG	ang. immunoglobulin G - immunoglobulina G
ITT	ang. intention-to-treat - populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
KRAS	ang. V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog - gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza
LCA	ang. London Cancer Alliance - program opieki onkologicznej w Londynie
m.c.	masa ciała

MAC	ang. The Modified Astler-Coller - zmodyfikowany system Astler-Coller, system klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworu jelita grubego
mCRC	ang. metastatic colorectal cancer - rak jelita grubego z przerzutami
MedDRA	ang. The Medical Dictionary for Regulatory Activities - system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. Medical Subject Headings - system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NCCN	ang. National Comprehensive Cancer Network - amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NICE	ang. National Institute for Health and Care Excellence - agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NIH	ang. National Institutes of Health - Narodowy Instytut Zdrowia w Stanach Zjednoczonych
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NRAS	ang. neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog - gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza
NOS	ang. The Newcastle-Ottawa Scale - skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
ot	ang. original title - tytuł oryginalny
p.c.	powierzchnia ciała
PAN	panitumumab
PBRER/PSUR	ang. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report - okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka/okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa
PCR	ang. polimerase chain reaction - reakcja łańcuchowa polimerazy
PFS	ang. progression free survival - czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICOS	ang. population, intervention, comparison, outcome, study design - populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PRAC	ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-Analyses - preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PUO	Polska Unia Onkologii
QLQ-C30	Kwestionariusz European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka), służący do oceny jakości życia
RAS	ang. rat sarcoma viral oncogene homolog - gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza
RCT	ang. randomized controlled trial - randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. risk difference - różnica ryzyka
RECIST	ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors - kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
RR	ang. relative risk - ryzyko względne
SD	ang. standard deviation - odchylenie standardowe

SEER	ang. Surveillance, Epidemiology and End Results Program - Program Obserwacja, Epidemiologia i Rezultaty Końcowe
ti	ang. title - tytuł
tn	ang. trade name - nazwa handlowa
TNM	ang. tumor-nodes-metastases - guz-węzły chłonne-przerzuty, system klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworu jelita grubego
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
VAS	ang. Visual Analogue Scale - wizualna skala analogowa
WT	ang. wild type - typ dziki

Streszczenie

Cel opracowania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (dalej nazywanym Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań), w ramach analizy klinicznej dla leku Vectibix® (panitumumab) stosowanego w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w pierwszej linii leczenia chorych na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

Metodyka

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia raka jelita grubego z przerzutami na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych i rekomendacji. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla panitumumabu w skojarzeniu z FOLFIRI (PAN+FOLFIRI) oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0.

Wybór komparatorów i wynik przeglądu systematycznego

Jako komparator wybrano jedyną finansowaną w populacji docelowej opcję terapeutyczną, tj. schemat cetuksymab+FOLFIRI (CET+FOLFIRI).

Do analizy klinicznej w populacji docelowej (RAS WT) włączono:

- Badania oceniające PAN+FOLFIRI:
 - badanie eksperymentalne, jednoramienne Köhne 2012 (wraz z publikacją pełnotekstową Karthaus 2016);
 - badanie eksperymentalne PLANET-TTD (publikacja Carrato 2017), porównujące PAN+FOLFIRI z PAN+FOLFOX4;
 - badanie jednoramienne Geredeli 2018;
 - badanie retrospektywne Degrimencioglu 2019;
- Badania oceniające CET+FOLFIRI:
 - badanie jednoramienne, prospektywne CAPRI-GOIM (publikacja Ciardiello 2014);
 - badanie randomizowane FIRE-3 (publikacja Heinemann 2014), porównujące CET+FOLFIRI z BEW+FOLFIRI;
 - badanie randomizowane CRYSTAL (publikacja Van Cutsem 2015) porównujące CET+FOLFIRI z FOLFIRI;
 - badanie retrospektywne Degrimencioglu 2019;

Do analizy klinicznej dodatkowo włączono dane dla populacji KRAS WT, jako uzupełnienie oceny skuteczności i bezpieczeństwa:

- Badania oceniające PAN+FOLFIRI
 - badanie retrospektywne z grupą kontrolną Dawoud 2014, porównujące PAN+FOLFIRI z BEW+FOLFIRI;

- o badanie eksperymentalne PLANET-TTD (publikacja Carrato 2017), porównujące PAN+FOLFIRI z PAN+FOLFOX4;
- o badanie eksperymentalne, jednoramienne Köhne 2012 (wraz z publikacją Thaler 2012);
- Badania oceniające CET+FOLFIRI
 - o badanie randomizowane FIRE-3 (publikacja Heinemann 2014), porównujące CET+FOLFIRI z BEW+FOLFIRI;
 - o badanie randomizowane CRYSTAL (publikacje Van Cutsem 2015, Lang 2013, Van Cutsem 2011, Van Cutsem 2009), porównujące CET+FOLFIRI z FOLFIRI;
 - o badanie randomizowane Ocvirk 2010 porównujące CET+FOLFIRI z CET+FOLFOX6;
 - o badanie jednoramienne Dermatux (publikacja Schimanski 2017).

Żadne z włączonych do analizy badań nie umożliwia wykonania porównania bezpośredniego lub pośredniego PAN+FOLFIRI vs. CET+FOLFIRI. Zostały zatem wykonane zestawienia wyników dla pojedynczych grup chorych z powyższych badań. Należy podkreślić, że m.in. zróżnicowane okresy obserwacji w badaniach oceniających interwencję i komparator, nie pozwalają na wysunięcie jednoznacznych wniosków. Zestawienie wyników ma zatem charakter bardziej poglądowy niż porównawczy, a jego głównym celem jest potwierdzenie skuteczności panitumumabu w skojarzeniu z FOLFIRI oraz ocena profilu bezpieczeństwa tego schematu.

Badanie Dawoud 2014 oraz Degrimencioglu 2019 posłużyły do oceny efektywności praktycznej analizowanej interwencji. Nie odnaleziono żadnych badań obserwacyjnych dla komparatora.

W wyniku przeszukania publikacji na stronach URPL, Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, FDA, DrugLib i WHO Uppsala Monitoring Centre odnaleziono dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Ocena skuteczności w populacji RAS WT

Mediana przeżycia całkowitego w badaniach oceniającym schemat PAN+FOLFIRI wyniosła 49 miesięcy (badanie PLANET-TTD) oraz 26 miesięcy (badanie Geredeli 2018), natomiast w badaniu Degrimencioglu 2019 nie osiągnięto niniejszego punktu końcowego w czasie obserwacji. Zbliżoną medianę OS odnotowano u chorych leczonych schematem CET+FOLFIRI (do 48,2 miesiąca). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła od 11,2 do 31,4 miesiąca u chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI. Niższą medianę PFS odnotowano także u chorych leczonych schematem CET+FOLFIRI (do 18,0 miesięcy). Należy uznać, że przeżycie całkowite oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby (mediana) są najbardziej miarodajnymi punktami końcowymi w zestawieniu badań o zróżnicowanym czasie, w jakim obserwowano chorych, gdyż jest najmniej wrażliwy na różnice w okresach obserwacji. U chorych leczonych PAN+FOLFIRI mediana czasu do wystąpienia progresji wyniosła 13 miesięcy.

Kontrolę choroby odnotowano u zdecydowanej większości chorych (91,2%) leczonych PAN+FOLFIRI. U chorych stosujących CET+FOLFIRI obserwowano zbliżone wyniki (90,3-93,4%). Obiektywna odpowiedź wystąpiła u podobnego odsetka chorych w grupach PAN+FOLFIRI oraz CET+FOLFIRI (59-73%). Odpowiedź całkowitą odnotowano u 2,9-4,7% chorych leczonych PAN+FOLFIRI oraz u 1,1-6,5% chorych w grupach CET+FOLFIRI, a odpowiedź częściową w grupach PAN+FOLFIRI u ponad połowy chorych, tj. 55,9-78,1% (podobne wyniki uzyskano również w grupach CET+FOLFIRI, tj. do 65,2%). U chorych leczonych PAN+FOLFIRI stabilizacja choroby wystąpiła u od 7,8% do 32,4% chorych oraz u od 15,2% do 28,3% chorych w grupie CET+FOLFIRI. Progresję choroby odnotowano u od 7,4% do 9,4% chorych w grupach PAN+FOLFIRI oraz od 3,6% do 9,7% chorych w grupach CET+FOLFIRI. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie u chorych leczonych PAN+FOLFIRI wynosiła 13 miesięcy.

Wykonanie resekcji możliwe było u 13% chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI w horyzoncie 39,5 tygodnia oraz u 53,8% chorych leczonych PAN+FOLFIRI w horyzoncie 132 tygodni, natomiast w przypadku resekcji całkowitej możliwe było jej przeprowadzenie u 5,8% chorych.

Ocena skuteczności w populacji KRAS WT

W większości analizowanych podskal oceniających jakość życia u chorych leczonych PAN+FOLFIRI odnotowano poprawę w porównaniu z wartościami początkowymi, nawet jeśli zmiany te nie były istotne klinicznie. Poprawę jakości życia odnotowano także u chorych przyjmujących CET+FOLFIRI. Co więcej, poprawę jakości życia zaobserwowano również u chorych leczonych PAN+FOLFIRI, u których wystąpiły zaburzenia skóry w co najmniej 2. stopniu nasilenia. Niemal 70% chorych leczonych PAN+FOLFIRI poddano hospitalizacji, przy czym z dużym prawdopodobieństwem można stwierdzić, że u większości z nich powodem leczenia szpitalnego była chemioterapia.

Mediana przeżycia całkowitego w badaniu oceniającym schemat PAN+FOLFIRI wyniosła 41 miesięcy. Niższą medianę OS odnotowano u chorych leczonych schematem CET+FOLFIRI – od 19,9 miesiąca do 23,5 miesiąca. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu oceniającym schemat PAN+FOLFIRI wynosiła 14 miesięcy. Niższą medianę PFS odnotowano u chorych leczonych schematem CET+FOLFIRI – od 8,4 miesiąca do 9,9 miesiąca.

Progresja i zgon wystąpiła u 51% chorych przyjmujących PAN+FOLFIRI. Wśród chorych leczonych CET+FOLFIRI progresja lub zgon występowały u od 44 do 84% chorych (w zależności od długości okresu obserwacji). U chorych leczonych PAN+FOLFIRI mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia wynosiła 6-7 miesięcy. W grupie PAN+FOLFIRI remisję odnotowano po 3 miesiącach (mediana), a czas jej trwania wyniósł niemal 9 miesięcy (mediana).

Obiektywna odpowiedź wystąpiła u podobnego odsetka chorych w grupach PAN+FOLFIRI oraz CET+FOLFIRI (50-67%). Chorzy, u których wystąpiły zaburzenia skóry w co najmniej 2. stopniu nasilenia częściej odpowiadali na leczenie niż chorzy, u których zaburzenia te odnotowano maksymalnie w 1. stopniu nasilenia.

Wykonanie resekcji możliwe było u 46% chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI w horyzoncie 132 tygodni. Resekcję R0 (w tym także resekcję przerzutów do wątroby) oraz jedynie przerzutów do wątroby wykonano u ok. 8% chorych stosujących schemat PAN+FOLFIRI. Ponadto, możliwe było wykonanie resekcji R0 przerzutów do wątroby u chorych z przerzutami jedynie do wątroby u 19% chorych. Natomiast u chorych leczonych schematem CET+FOLFIRI resekcję przerzutów przeprowadzono u od ok. 8 do 12%.

Ocena bezpieczeństwa w populacji RAS WT

Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u 11,5% chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI. Natomiast nie odnotowano żadnego przypadku zgonu spowodowanego stosowaniem terapii skojarzonej PAN+FOLFIRI.

Ciężkie działania niepożądane ogółem obserwowano u 29% chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI w badaniu Köhne 2012, natomiast w badaniu PLANET-TTD nie odnotowano żadnego ciężkiego działania niepożądanego, z kolei działania niepożądane ogółem oraz w 3. lub 4. stopniu nasilenia odnotowano u odpowiednio 100% i 61,5-72,5%. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 58% stosujących schemat PAN+FOLFIRI w badaniu Köhne 2012 oraz u 27% stosujących schemat PAN+FOLFIRI w badaniu PLANET-TTD. W badaniach oceniających CET+FOLFIRI nie przedstawiono częstości występowania wyżej wymienionych kategorii.

Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u wszystkich chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI, a zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia odnotowano u 76,9% i u 85,5% chorych (odpowiednio w badaniu PLANET-TTD i w badaniu Köhne 2012). U chorych stosujących schemat CET+FOLFIRI zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych (80,9%). W badaniach oceniających CET+FOLFIRI wśród zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia nasilenia najczęściej występowały zaburzenia skóry (70,3%), nudności/wymioty (35,6%), biegunkę (do 31,2%) oraz zmęczenie (30,6%). Natomiast wśród najczęstszych zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia odnotowano neutropenię (30,9%), zaburzenia skóry (24,7%), wysypkę (23,2%) oraz biegunkę (14,6%).

Ocena bezpieczeństwa w populacji KRAS WT

Ciężkie działania niepożądane ogółem odnotowano u 5% chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI. W badaniach oceniających CET+FOLFIRI nie przedstawiono częstości występowania ciężkich działań niepożądanych.

Ogółem działania niepożądane odnotowano u 59% leczonych PAN+FOLFIRI. Najczęściej raportowano neutropenię (10%), biegunkę (10%), zapalenie spojówek (5%) oraz astenię (5%). Pozostałe wymienione działania niepożądane nie wystąpiły u żadnego chorego (neutropatia oraz utrata apetytu). Natomiast u chorych leczonych CET+FOLFIRI działania niepożądane ogółem odnotowano u 36% leczonych. Najczęściej raportowano neutropenię (11%) oraz biegunkę (7%). Pozostałe wymienione działania niepożądane nie wystąpiły u żadnego chorego.

Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych PAN+FOLFIRI najczęściej występowała biegunka (15%) oraz wymioty (3,5%). Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano jedynie u około 2% chorych. Zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia odnotowano u ok.75% chorych leczonych PAN+FOLFIRI oraz u ponad 80% chorych stosujących CET+FOLFIRI (badanie CRYSTAL).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych ogółem w ramach poszczególnych kategorii w grupach PAN+FOLFIRI zaliczono zaburzenia skóry, włosów lub paznokci (98%), suchość skóry i zaburzenia oka (45%), wysypkę (43%), trądzik (34%), zapalenie spojówek (27%), zaburzenia włosów (31%), tęsknienie i zaburzenia paznokci (29%), świąd (24%), pęknięcie skóry i zanokcicę (23%) oraz trądzikopodobne zapalenie skóry (22%). Z kolei w 3. lub 4. stopniu najczęściej raportowano zaburzenia skóry, włosów lub paznokci (34%), zaburzenia skóry (29%), neutropenię (27%) oraz biegunkę (23%).

W grupach CET+FOLFIRI najczęściej występującymi zdarzeniami niepożadanymi ogółem były: hematotoksyczność (88%), zaburzenia skóry (87%), osutka trądzikopodobna (77%), hepato toksyczność (67%), biegunka (57%), ból i zmęczenie (50%), nudności (48%), zakażenie (46%), zapalenie jamy ustnej (42%), zanokcica i hipokaliemia (37%), hipomagnezemia, hipokalcemia i łuszczenie się skóry (35%), tęsknienie (31%), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (27%), zaparcia (26%), wymioty (25%) oraz hipertonia, krwotok i polineuropatia (21%). W 3. lub 4. stopniu do najczęstszych zdarzeń zaliczono neutropenię (do 31%), zaburzenia skóry (do 26%) oraz hematotoksyczność (25%).

U chorych leczonych PAN+FOLFIRI mediana czasu do wystąpienia pierwszego zaburzenia skóry, włosów i paznokci ogółem wyniosła 8 dni (nie osiągnięto mediany w przypadku tych zaburzeń w 3. lub 4. stopniu nasilenia). Z kolei mediana czasu trwania tych zaburzeń ogółem wyniosła 452 dni, a mediana czasu trwania zaburzeń w 3. lub 4. stopniu nasilenia jedynie 32 dni. Zaburzenia skóry, włosów lub paznokci ogółem oraz 3. lub 4. stopniu nasilenia ustąpiły po 103 dniach (mediana).

Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u ok 8% chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI. W badaniu PLANET-TTD (publikacja Carrato 2017) nie odnotowano żadnego przypadku zgonu spowodowanego stosowaniem terapii skojarzonej PAN+FOLFIRI. Dla badań oceniających CET+FOLFIRI nie podano informacji odnośnie zgonów spowodowanych zdarzeniami niepożadanymi, jednak podano informację, że nie odnotowano żadnego przypadku zgonu spowodowanego stosowaniem cetuksymabu.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W dokumentach uwzględnionych w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa jako główne zagrożenie wskazywano na zaburzenia skóry. Należy jednak zaznaczyć, że są one spodziewanym efektem terapii anty-EGFR.

WNIOSKI

Z powodu braku badań umożliwiających porównanie bezpośrednie lub pośrednie PAN+FOLFIRI z CET+FOLFIRI oraz konieczności zestawienia wyników pojedynczych grup chorych z różnych badań, wnioskowanie na temat porównania tych schematów jest utrudnione. Wydaje się jednak, że ich skuteczność i profil bezpieczeństwa są zbliżone zarówno w populacji docelowej (RAS WT), jak i w populacji zbliżonej do populacji docelowej (KRAS WT).

Główne wnioski z analizy skuteczności wyciągnięto na podstawie istotnych klinicznie punktów końcowych (m.in. odpowiedź na leczenie, przeżycie całkowite, czas przeżycia wolny od progresji choroby). Analizę bezpieczeństwa oparto także o istotne klinicznie punkty końcowe.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie schematu PAN+FOLFIRI w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę I linii leczenia raka jelita grubego z przerzutami, u chorych z genami RAS typu dzikiego, o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

1 Cel analizy

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [Rozporządzenie MZ] celem analizy klinicznej dla leku Vectibix® (panitumumab) stosowanego w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w leczeniu pierwszej linii chorych na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2 Metodyka

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpoznania stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:

- o opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - o kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - o opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - o charakterystyki grupy osób badanych;
 - o charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - o wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - o informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - o wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3 Problem zdrowotny – przerzuty raka jelita grubego

3.1 Populacja docelowa

Populację docelową dla panitumumabu, stosowanego w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI, określoną na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Vectibix® [ChPL Vectibix] stanowią dorośli chorzy na raka jelita grubego z przerzutami (mCRC, ang. *metastatic colorectal cancer*) i z genami RAS bez mutacji (typu dzikiego, WT), uprzednio nieleczeni z powodu choroby przerzutowej, bez możliwości wykonania pierwotnej resekcji przerzutów.

3.2 Definicja i klasyfikacja

Rak jelita grubego (łac. *carcinoma coli et recti*, ang. *colorectal cancer*) jest nowotworem złośliwym rozwijającym się w okrężnicy, wyrostku robaczkowym lub odbytnicy. Powstaje on w wyniku niekontrolowanego rozrostu komórek nabłonka wyściełającego wnętrze jelita grubego [Krzakowski 2009, Kulbacka 2008].

W literaturze wyróżniono trzy systemy klasyfikacji, na podstawie których określany jest stopień zaawansowania nowotworu jelita grubego: Dukesa (najstarszy i najmniej precyzyjny), zmodyfikowany system Astler-Coller (MAC, ang. *The Modified Astler-Coller*) oraz ogólnie przyjęty system TNM (ang. *Tumor-Node-Metastasis*), w którym dokonuje się oceny charakterystyki guza pierwotnego, regionalnych węzłów chłonnych i przerzutów odległych (por. Tab. 1). Należy jednak podkreślić iż klasyfikacje Dukesa i MAC mają znaczenie tylko historyczne i nie powinny być one wykorzystywane [Potemski 2010]. Od 2017 roku obowiązuje najnowsza, 8. edycja klasyfikacji nowotworów złośliwych TNM.

Tab. 1. Klasyfikacja TNM zaawansowanego klinicznie raka jelita grubego.

Cecha	Charakterystyka
T	Guz pierwotny
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak in situ
T1	Guz nacieka warstwę podśluzową
T2	Guz nacieka błonę mięśniową właściwą
T3	Guz nacieka poprzez warstwę mięśniową właściwą warstwę podsurowiczą bądź tkanki okołookrężnicze lub okołoodbytnicze
T4a	Guz penetruje na powierzchnię otrzewnej trzewnej
T4b	Guz bezpośrednio nacieka inne narządy lub struktury
N	Regionalne węzły chłonne
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N1a	Przerzut w 1 węźle
N1b	Przerzuty w 2-3 węzłach

Cecha	Charakterystyka
N1c	Depozyty komórek nowotworowych w warstwie podsurowiczej albo w niepokrytych otrzewną tkankach okołookrężniczych lub okołodbytniczych; bez przerzutu do węzłów
N2a	Przerzuty w 4-6 węzłach
N2b	Przerzuty w co najmniej 7 węzłach
M0	Przerzuty odległe nieobecne
M1	Przerzuty odległe
M1a	Przerzuty odległe ograniczone do 1 narządu (wątroba, płuco, jajnik, pozaregionalny węzeł chłonny/węzły chłonne)
M1b	Przerzuty w więcej niż jednym narządzie
M1c	Przerzuty do otrzewnej z lub bez udziału innych organów

Źródło: opracowanie własne na podstawie klasyfikacji TNM

Kolejnym etapem jest ocena stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (por. Tab. 2) w oparciu o kombinację występowania poszczególnych charakterystyk [Krzakowski 2009]. Według tej klasyfikacji w IV stopniu stwierdza się przerzuty odległe do narządów głównych. W tym stadium, raka jelita grubego określa się jako przerzutowego.

Tab. 2. Klasyfikacja zaawansowania raka jelita grubego wg TNM.

Stopień zaawansowania	Guz pierwotny	Regionalne węzły chłonne	Przerzuty odległe
0	Tis	N0	M0
I	T1-2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-2	N1a-c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-4a	N1a-c	M0
	T2-3	N2a	M0
	T1-2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-4a	N2a	M0
	T4b	N1-2	M0
IV	Każde T	Każde N	M1
IVA	Każde T	Każde N	M1a
IVB	Każde T	Każde N	M1b
IVC	Każde T	Każde N	M1c

Źródło: opracowanie własne na podstawie klasyfikacji TNM

W celu scharakteryzowania rodzaju raka jelita grubego stosuje się również klasyfikację histologiczną raka jelita grubego WHO (ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia):

- rak gruczołowy przedinwazyjny (łac. *adenocarcinoma in-situ*);
- rak gruczołowy śluzotwórczy (łac. *adenocarcinoma mucinosum*);
- rak galaretowaty „śluzowokomórkowy”, „sygnetowato-komórkowy” (ang. *signet ring carcinoma*);
- rak płaskonabłonkowy (łac. *squamous cell carcinoma*);
- rak gruczołowo-płaskonabłonkowy (łac. *carcinoma adeno-squamosum*);
- rak drobnokomórkowy (łac. *carcinoma microcellulare*);
- rak niezróżnicowany (łac. *carcinoma non-differentiatum*);
- rak nie dający się sklasyfikować [Jastrzębski, Szczeklik 2016].

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) rak jelita grubego obejmuje następujące kody rozpoznań:

- C18 – okrężnica nie określona;
 - C18.0 – jelito ślepe;
 - C18.1 – wyrostek robaczkowy;
 - C18.2 – okrężnica wstępująca;
 - C18.3 – zgięcie wątrobowe;
 - C18.4 – okrężnica poprzeczna;
 - C18.5 – zgięcie śledzionowe;
 - C18.6 – okrężnica zstępująca;
 - C18.7 – esica;
 - C18.8 – zmiana przekraczająca granice okrężnicy;
 - C18.9 – okrężnica, nie określona;
- C19 – nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego;
- C20 – nowotwór złośliwy odbytnicy [CSIOZ].

3.3 Epidemiologia

Epidemiologia raka jelita grubego na świecie

Rak jelita grubego zalicza się do najczęściej występujących nowotworów złośliwych: w Europie zajmuje 2., a na świecie 3. miejsce i stanowi odpowiednio 12% i 11,5% wszystkich zachorowań na nowotwory [Cancer Today 2018].

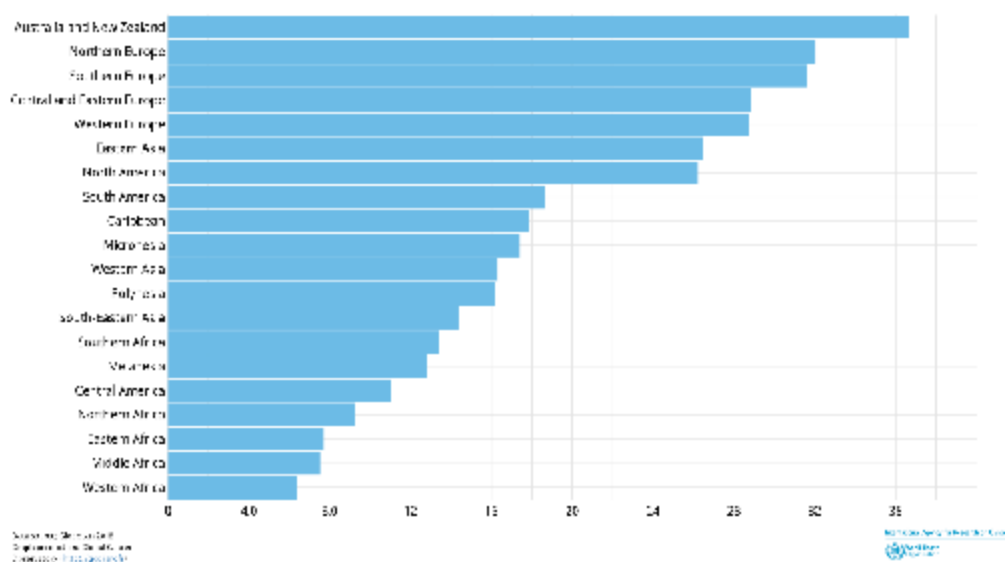
Dane opublikowane przez organizację Cancer Today 2018 wskazują na wysoką zapadalność na raka jelita grubego w Australii i Nowej Zelandii, Europie Zachodniej, Północnej, a także Południowej. Średnia zapadalność charakteryzuje kraje Ameryki Południowej, Azji Zachodniej, a niska zapadalność – kraje Afryki Północnej, Zachodniej, Wschodniej oraz Środkowej,

a także Azji Południowo-Środkowej. Wysoka umieralność związana z rakiem jelita grubego występuje w większości państw wschodniej Azji, Wschodniej i Centralnej Europie, z kolei jest stosunkowo niska w Australii i Nowej Zelandii oraz w krajach Środkowej i Południowej Afryki [Cancer Today 2018].

Zauważono trend, zgodnie z którym rak jelita grubego występuje znacznie częściej w krajach rozwiniętych, natomiast rzadziej w krajach Afryki (z wyjątkiem Afryki Południowej) [Potemski 2010]. W Stanach Zjednoczonych w 2018 roku standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 47,5 (50,0 u mężczyzn i 45,0 u kobiet), a współczynnik umieralności – 16,7 (17,7 u mężczyzn i 15,7 u kobiet) [Cancer Today 2018].

Poniżej przedstawiono wyniki badań dotyczących epidemiologii raka jelita grubego (C18-C20) z 2008 roku opublikowane przez organizację Cancer Research UK [Cancer Research UK].

Rys. 1 Standaryzowany do wieku wskaźnik zapadalności na raka jelita grubego (C18-C21) w przeliczeniu na 100 000 osób w zależności od regionu geograficznego w 2018 roku



Źródło: opracowania na podstawie Cancer Today 2018.

Epidemiologia raka jelita grubego w Polsce

W Polsce rak jelita grubego zajmuje 2. miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe u obu płci. U mężczyzn stanowi około 14,7%, natomiast u kobiet – 11,6% zachorowań [Cancer Today 2018]. Od 1980 r. nastąpił prawie 4-krotny wzrost liczby zachorowań u mężczyzn i około 3-krotny u kobiet. Liczba zachorowań u mężczyzn do początku XXI wieku charakteryzowała się szybkim wzrostem. W populacji kobiet szybki wzrost zachorowalności utrzymywał się do połowy lat 90 XX wieku i od tego momentu tempo wzrostu zmniejszyło się. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego występuje po 50 roku życia (94%), przy czym aż 75% zachorowań u obu płci przypada na populację osób po 60 r.ż [Kubiak 2014].

Oszacowano, że w Polsce w 2020 roku liczba zachorowań u obu płci w najmłodszej grupie wiekowej (od 20 do 44 lat) nie zmieni się zasadniczo w stosunku do 2006 roku. Liczba zachorowań osób w średnim wieku wzrośnie (o około 40% w przypadku mężczyzn i 20% w przypadku kobiet) a największego przyrostu liczby zachorowań można spodziewać się w grupie najstarszych mężczyzn oraz najstarszych kobiet [Didkowska 2009].

Istnieje również prawdopodobieństwo, że w Polsce w ciągu najbliższych dwóch dekad liczba zgonów z powodu raka jelita grubego prawdopodobnie zwiększy się w populacji mężczyzn prawie dwukrotnie (do około 10 000) i wzrośnie o około 1/3 w populacji kobiet (do 6 400). Największy odsetek zgonów będzie występował w najstarszej grupie wiekowej. W grupie osób w wieku od 25 do 44 lat prognozowane jest utrzymanie się liczby zgonów na stałym poziomie u mężczyzn oraz jej spadek u kobiet [Didkowska 2009].

Według danych zebranych w Krajowym Rejestrze Nowotworów w Polsce w 2016 roku odnotowano 11 063 osób, które zachorowały na raka okrężnicy (C-18), 1 425 osoby, które zachorowały na nowotwór zgięcia esiczo-odbytniczego (C-19) oraz 5 823 osób, które zachorowały na raka odbytnicy (C-20). Łącznie w Polsce w 2016 roku odnotowano 18 311 zachorowań na raka jelita grubego (rak okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy). Warto zwrócić uwagę, iż liczba chorych kobiet na raka okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego oraz odbytnicy (8 800) była niższa niż liczba mężczyzn cierpiących na te schorzenia (9 510) [KRN].

W 2016 roku w Polsce doszło do 7 814 zgonów z powodu raka okrężnicy (C-18), 633 zgonów z powodu nowotworu zgięcia esiczo-odbytniczego (C-19) oraz 3 443 zgonów z powodu raka odbytnicy (C-20). Łącznie 11 890 chorych na raka okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy zmarło w Polsce w 2016 roku. Zauważono także, że liczba zgonów z powodu raka okrężnicy i odbytnicy była niższa u kobiet (5 190) w porównaniu do mężczyzn (6 700) [KRN].

W Tab. 3. przedstawiono dane dostępne na stronie internetowej Centrum Onkologii [KRN] dotyczące zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego oraz odbytnicy.

Tab. 3. Zachorowalność i umieralność na raka okrężnicy (C-18), zgięcia esiczo-odbytniczego (C-19) oraz odbytnicy (C-20) w 2016 roku w Polsce.

	Nowotwór okrężnicy (C-18)		Nowotwór zgięcia esiczo-odbytniczego (C-19)		Nowotwór odbytnicy (C-20)		Ogółem	
Płeć	Liczba chorych							
Zachorowalność								
Mężczyźni	5 119	11 063	808	1 425	3 584	5 823	9 511	18 311
Kobiety	5 944		617		2 239		8 800	
Umieralność								
Mężczyźni	4 232	7 814	379	633	2 089	3 443	6 700	11 890
Kobiety	3 582		254		1 354		5 190	

Źródło: opracowania na podstawie danych KRN.

W Polsce, rak jelita grubego we wczesnej fazie (I-II stopień) rozpoznawany jest u 30% chorych, natomiast w stadium zaawansowanym aż u 70% chorych (z tego około 40% w stadium III i 30% w IV stadium choroby). Około 50-60% chorych jest zagrożonych pojawieniem się

choroby przerzutowej w przyszłości, są to chorzy w II i III stopniu zaawansowania raka jelita grubego [Korniluk 2006].

Nie odnaleziono dokładnych danych dotyczących rozpowszechnienia raka jelita grubego w Polsce przedstawionych w postaci wskaźnika chorobowości. Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań należy przedstawić takie dane, zatem wykorzystano możliwość ich oszacowania na podstawie liczebności populacji dorosłej oraz częstości występowania raka jelita grubego w Polsce.

Na podstawie danych demograficznych dotyczących liczebności populacji dorosłej w Polsce w 2017 roku (31 537 100 osób) [GUS 2018] oraz danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania raka jelita grubego w Polsce (22 - 41/100 000 osób) [Cancer Today 2018] obliczono liczbę chorych na przerzutowego raka jelita grubego (IV stopień zaawansowania choroby). Dodatkowo oszacowano liczbę chorych z obecnością genów RAS (KRAS i NRAS¹) typu dzikiego.

Liczbę chorych na przerzutowego raka jelita grubego (IV stopień zaawansowania klinicznego) obliczono uwzględniając fakt, że stanowią one 30% wszystkich nowotworów jelita grubego, co oznacza, że rak jelita grubego z przerzutami odległymi (tj. w IV stopniu zaawansowania) występuje w Polsce u około 2 081 - 3 879 dorosłych [Korniluk 2006]. Z kolei liczbę chorych, u których obecne są niezmutowane geny RAS w przypadku przerzutowego raka jelita grubego oszacowano na podstawie informacji o obecności mutacji genów RAS u średnio 34,89%² chorych na raka jelita grubego [COSMIC].

W Tab. 4. przedstawiono dane wykorzystane do przeprowadzenia obliczeń wraz z informacją o sposobie ich wykonania.

Tab. 4. Oszacowanie częstości występowania przerzutowego raka jelita grubego u chorych (IV stopień zaawansowania) w Polsce.

Liczebność populacji polskiej w 2017 roku [GUS 2018]	38 433 558	
Liczebność populacji dorosłej w Polsce [GUS 2018]	31 537 100	
Częstość występowania raka jelita grubego w Polsce [Cancer Today 2018]	22-41/100 000	
Częstość występowania przerzutowego raka jelita grubego [Korniluk 2006]	Stopień IV	30%

¹ KRAS (ang. V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) i NRAS (ang. neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog) - geny, które po mutacji w komórkach rakowych stymulują wzrost guza

² mutacja genu KRAS występuje u 33% chorych, a mutacja genu NRAS występuje u 3,66% chorych, minimalny odsetek chorych z mutacją genów RAS stanowi 33%, natomiast maksymalną 36,66% (tj. 33%+3,66%, przy założeniu że żaden chory nie ma jednocześnie obu mutacji), podany odsetek chorych z mutacją genów RAS jest średnią obliczoną z 33% i 36,66% (34,83%).

3.4 Epidemiologia i czynniki ryzyka

Dotychczas poznano wiele czynników sprzyjających zachorowaniu na raka jelita grubego. Najważniejszymi z nich są czynniki genetyczne oraz środowiskowe [Szczeklik 2016].

Czynniki genetyczne

Do rozpoznania raka jelita grubego dochodzi częściej u osób z gruczolakami, zespołem polipowatości rodzinnej oraz nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit. Na rozwój raka jelita grubego może wpływać także dziedziczny rak jelita grubego bez polipowatości. Następuje to poprzez unieczynnienie genów naprawczych, warunkujących stabilność genetyczną komórek [Szczeklik 2016].

Za rozwój większości raków sporadycznych (około 85%) mogą odpowiadać nabyte, nakładające się mutacje genów supresorowych (APC, DCC, p53) prowadzące do rozrostu nabłonka gruczolowego i uformowania gruczolaka, a następnie do przemiany złośliwej w wyniku aktywacji onkogenów (m.in. KRAS). Do rozwoju tego typu nowotworu może ponadto dojść wskutek funkcjonalnego „wyłączenia” genów w następstwie hipermetylacji DNA w regionach promotorowych genów hMLH1, APC oraz p16 [Szczeklik 2016].

Czynniki środowiskowe

Sposób odżywiania uznano za jeden z czynników środowiskowych mogących mieć istotny wpływ na rozwój raka jelita grubego. Zaobserwowano, iż dieta bogata w tłuszcze zwierzęce i czerwone mięso, a zarazem uboga w warzywa, owoce, wapń i selen niekorzystnie wpływa na florę bakteryjną jelit, indukuje syntezę prekursorów związków rakotwórczych, a także wydłuża czas ich pasażu przez jelito grube [Szczeklik 2016].

Chemoprewencja

Regularne stosowanie kwasu acetylosalicylowego wpływa na zmniejszenie zapadalności i umieralności na raka jelita grubego. Istnieją jednak kontrowersje dotyczące powszechnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w tym kwasu acetylosalicylowego, w chemoprewencji raka jelita grubego [Szczeklik 2016]. Wynikają one z występowania licznych działań niepożądanych oraz znaczącej rozbieżności w wynikach badań naukowych dotyczących stosowania NLPZ w ograniczaniu występowania sporadycznych gruczolaków, a także raków jelita grubego [Starzyńska 2007].

Badania kliniczne wskazują, że wapń, kwas foliowy, preparaty 5-ASA (mesalazyna), kwas ursodezoksycholowy oraz selen mogą mieć wpływ na zapobieganie wystąpieniu raka jelita grubego. Coraz częściej zwraca się również uwagę na możliwość ochronnego działania statyn [Starzyńska 2007].

3.5 Patomechanizm

Rak jelita grubego jest jednym z najlepiej poznanych nowotworów, a mechanizmy odpowiadające za kancerogenezę były i nadal są przedmiotem wielu badań naukowców na całym świecie. Obecnie przyjmuje się, że istnieją dwa główne mechanizmy kancerogenezy w jelicie grubym: tor mutacyjny gruczolak → rak oraz mechanizm związany z niestabilnością mikrosatelitarną. Jednak nie wszystkie procesy zaangażowane w kancerogenezę w jelicie grubym zostały całkowicie wyjaśnione [Król 2011].

W większości przypadków rak okrężnicy lub odbytnicy powstaje na podłożu polipów – łagodnych gruczolaków. Przemiana gruczolaka w raka następuje w wyniku serii genetycznych mutacji zachodzących w poszczególnych komórkach zdrowej tkanki. W procesie powstawania nowotworu uczestniczą rozmaite geny: onkogeny, geny supresorowe oraz geny naprawy (tzw. geny mutatorowe). Kolejne mutacje ostatecznie i nieodwracalnie prowadzą do konwersji zmutowanej komórki w komórkę nowotworową, a także do progresji nowotworu z cechami naciekania tkanek i narządu oraz powstania przerzutów. Ten proces trwa zwykle od roku do 4 lat [Kulbacka 2008].

3.6 Objawy

Objawy raka jelita grubego zależą od jego umiejscowienia, a także od stopnia zaawansowania nowotworu. U chorego, u którego dochodzi do zajęcia przez raka prawej połowy okrężnicy mogą wystąpić utajone krwawienia do jelita z postępującą niedokrwistością. Zajęcie lewej połowy jelita grubego związane jest z krwawieniami z dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz zmianą rytmu wypróżnień (występuje biegunka z domieszką śluzu lub zaparcie). Ze względu na węższy odcinek jelita grubego w okolicy odbytnicy, częstym objawem raka jelita grubego może być jego niedrożność [Szczeklik 2016].

W poniższej tabeli przedstawiono najczęściej występujące objawy raka jelita grubego.

Tab. 5. Objawy występujące w raku jelita grubego.

Objawy	Lewa połowa jelita grubego (%)	Prawa połowa jelita grubego (%)	Łącznie (%)
Krwawienie utajone	76	76	76
Bóle brzucha	57	60	59
Zmiana rytmu wypróżnień	60	37	56
Krwawienie jawne	66	14	52
Chudnięcie	35	42	36
Niedokrwistość	25	74	34
Wyczuwalny guz	8	32	14
Wzdęcie brzucha	12	16	13
Brak łąknienia	8	26	11
Gorączka	10	12	11
Niedrożność	7	5	6

Źródło: opracowanie na podstawie PUO 2011

Wątroba jest narządem, w którym obok węzłów chłonnych jamy brzusznej najczęściej występują przerzuty raka jelita grubego. U chorego z takimi przerzutami mogą występować także następujące objawy: nudności, skrajne zmęczenie, zwiększenie obwodu brzucha, obrzęki stóp i dłoni, swędzenie i żółknięcie skóry (przerzuty zlokalizowane w wątrobie) [CTCA].

3.7 Rozpoznanie

W celu rozpoznania raka jelita grubego zaleca się wykonanie następujących badań:

- badania laboratoryjne:
 - niedokrwistość niedobarwliwa;
 - zwiększone stężenie antygenu rakowo-łłodowego (CEA, ang. *carcinoembrio-
nic antigen*) w surowicy;
 - dodatni wynik testu na obecność krwi utajonej w kale;
- kolonoskopia;
- badania obrazowe:
 - USG (ultrasonografia) jamy brzusznej,
 - tomografia komputerowa;
 - rezonans magnetyczny;
- badanie morfologiczne [Szczeklik 2016].

W związku ze stosowaniem metod leczenia anty-EGFR, u chorych na przerzutowego raka jelita grubego często zachodzi potrzeba zbadania czynnika predykcyjnego dla tej terapii:

- określenie stanu genu KRAS dla terapii celowanej, za pomocą testu PCR (ang. *poly-
merase chain reaction* – reakcja łańcuchowa polimerazy);
- dodatkowo immunohistochemiczne potwierdzenie obecności białka EGFR (odczyn uznaje się za dodatni jeśli dotyczy co najmniej 1% komórek) [PUO 2011].

Do badań przesiewowych mających na celu ograniczenie umieralności z powodu raka jelita grubego zaliczono:

- test na obecność krwi utajonej w kale, wykonywane raz na rok;
- sigmoidoskopię wykonywaną za pomocą giętkiego aparatu, co 5 lat;
- pełną kolonoskopię, co 10 lat [Szczeklik 2016].

3.8 Rokowanie i czynniki rokownicze

Spośród wielu czynników największy wpływ na rokowanie raka jelita grubego ma stopień rozprzestrzeniania nowotworu w momencie zabiegu. U większości chorych rak jelita grubego zostaje rozpoznany w stadiach zaawansowanych. Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 45% (w Polsce około 35%) [Szczeklik 2016].

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące pięcioletnich przeżyć po operacji w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu [Szczeklik 2016].

Tab. 6. Stopnie raków odbytnicy i okrężnicy oraz odsetek 5-letnich przeżyć.

Sto pie ń	Klasyfikacja TNM	Opis	5-letnie przeżycie
0	Tis, N0, M0	Rak ograniczony do błony śluzowej	100%
I	T1-T2, N0, M0	Guz nieprzekraczający błony mięśniowej	85-100%
II	T3-T4, N0, M0	Guz przekraczający ścianę jelita	50-80%
III	T1-T4, N1-N2, M0	Przerzuty w węzłach chłonnych	30-60%

Stopień	Klasyfikacja TNM	Opis	5-letnie przeżycie
IV	T1-T4, N0-N2, M1	Przerzuty odległe	Do kilkunastu %

Źródło: opracowanie na podstawie Szczeklik 2012 [Szczeklik 2016]

Poniżej zaprezentowano także dane z lat 2004-2010 dotyczące rzeczywistych odsetków 5-letnich przeżyć u chorych na raka okrężnicy i odbytnicy w zależności od stadium zaawansowania choroby pochodzące z danych amerykańskiego programu SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology and End Results Program* – Program Obserwacja, Epidemiologia i Rezultaty Końcowe) [NIH].

Tab. 7. Odsetki rzeczywistych przeżyć 5-letnich chorych na raka okrężnicy i odbytnicy w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego według danych SEER.

Stopień zaawansowania	Odsetek 5-letnich przeżyć u chorych z rakiem okrężnicy (%)			Odsetek 5-letnich przeżyć u chorych z rakiem odbytnicy (%)		
	Kobiety	Mężczyźni	Ogółem	Kobiety	Mężczyźni	Ogółem
I	90,4	91,2	90,8	88,5	87,5	87,9
II-III	71,1	70,6	70,9	69,6	69,9	69,8
IV	13,0	12,3	12,7	14,3	12,7	13,4
Razem	63,3	64,5	64,0	67,2	66,0	66,5

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych Programu SEER [NIH]

Wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania raka jelita grubego, odsetek 5-letnich przeżyć maleje. W IV stopniu zaawansowania wynosi on kilkanaście procent. Ogółem odsetek 5-letnich przeżyć jest nieznacznie wyższy u chorych z rakiem odbytnicy w porównaniu z rakiem okrężnicy.

3.9 Leczenie

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w I linii leczenia mCRC przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.9.1 i 3.9.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne oraz rekomendacje finansowe, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie programu lekowego: Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 - C20).

3.9.1 Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia raka jelita grubego z przerzutami i z genami RAS bez mutacji (typ dziki). Przedstawiono zatem jedynie wytyczne odnoszące się do terapii celowanych stosowanych w leczeniu chorych bez mutacji RAS, ponieważ stanowią one najbardziej adekwatne opcje terapeutyczne w populacji docelowej. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 6 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez polską organizację opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu raka jelita grubego. Podsumowanie zostało przedstawione w Tab. 8.

Tab. 8. Dokumenty zagraniczne oraz wydane przez polską organizację opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu raka jelita grubego.

Organizacja	Rok wydania	Cel
Zagraniczne		
European Society for Medical Oncology (ESMO)	2016 [Van Cutsem 2016]	Leczenie raka jelita grubego z przerzutami (mCRC)
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	2018 [NCCN CC 2018]	Leczenie raka okrężnicy
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	2018 [NCCN RC 2018]	Leczenie raka odbytnicy
Alberta Health Services (ASH)	2018 [ASH 2018]	Leczenie raka jelita grubego z przerzutami (mCRC)
London Cancer Alliance (LCA)	2014 [LCA 2014]	Leczenie raka jelita grubego
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	2019 [NICE]	Leczenie raka jelita grubego z przerzutami (mCRC)
Polskie		
Polska Unia Onkologii (PUO)	2015 [Potemski 2015]	Leczenie nowotworów układu pokarmowego

Źródło: opracowanie własne

Zgodnie z wytycznymi ESMO celem leczenia raka jelita grubego z przerzutami jest przedłużenie czasu przeżycia, wyleczenie, zmniejszenie objawów nowotworowych, zatrzymanie progresji nowotworu oraz utrzymanie jakości życia.

Wytyczne LCA zalecają, aby chorych niezwłocznie po rozpoznaniu mCRC przed rozpoczęciem leczenia, poddać badaniu na obecność mutacji w genach KRAS, NRAS oraz gdy to możliwe w genach BRAF.

W leczeniu nieresekcyjnego mCRC w I linii stosuje się różnorodne schematy leczenia, m.in.: FOLFIRI ± BEW, FOLFIRI ± ziv-aflibercept, irynotekan ± BEW, irynotekan ± ziv-aflibercept, FOLFOX ± BEW, CapeOX±BEW, fluorouracyl + leukoworyna ± BEW, fluorouracyl + kapecytabina ± BEW, FOLFOXIRI + BEW.

W opisie oraz w tabeli poniżej zamieszczono jedynie wytyczne odnoszące się do leczenia chorych z genami RAS bez mutacji (typ dziki) – populacja docelowa.

Spośród odnalezionych wytycznych 3 organizacje: NCCN 2018, AHS 2018 oraz NICE 2019 zalecają stosowanie ocenianej interwencji – PAN+FOLFIRI.

Z kolei niemal wszystkie organizacje: NCCN, AHS, ESMO, LCA oraz PUO w leczeniu chorych na raka jelita grubego z przerzutami oraz z genami RAS bez mutacji (typ dziki) zalecają schematy: PAN+FOLFOX oraz CET+FOLFIRI. Zgodnie z wytycznymi ESMO terapia PAN+FOLFOX przynosi wyraźną korzyść kliniczną u pacjentów z mCRC, z genami RAS typu dzikiego. W porównaniu do BEW+FOLFOX przynosi wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby

i wydłużenie czasu przeżycia całkowitego u chorych z genami KRAS typu dzikiego w I linii leczenia. Terapia CET+FOLFIRI zgodnie z wytycznymi ESMO i LCA wpływa na wydłużenie czasu przeżycia oraz zgodnie z wytycznymi PUO wpływa na zwiększenie odsetka odpowiedzi bezpośrednich i wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby.

Schemat CET+FOLFOX zalecają organizacje: NCCN, ESMO, NICE oraz LCA. Natomiast polskie wytyczne PTOK podkreślają niepewność tej terapii. Badania, w których retrospektywnie analizowano stan genu KRAS, stanowiły o wpływie tej terapii na wzrost odsetka odpowiedzi bezpośrednich i wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji. Natomiast badania III fazy nie potwierdziły korzyści wynikających z tego schematu w I linii leczenia.

Podsumowanie wytycznych klinicznych zamieszczono w Tab. 9.

Tab. 9. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskaźnik w CHPL – w I linii leczenia choroby przerzutowej	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce – w I linii leczenia choroby przerzutowej
	Terapia	Populacja		
National Comprehensive Cancer Network [NCCN CC 2018], [NCCN RC 2018]	PAN + FOL-FIRI	Przynosi wyraźną korzyść kliniczną u pacjentów z mCRC, z genami RAS typu dzikiego	Leczenie dorosłych chorych na raka jelita grubego z przerzutami i z genami RAS bez mutacji (typ dziki) w pierwszym rzucie w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI	Wniosekowane
Alberta Health Services [ASH 2018]		W I linii leczenia u chorych na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS bez mutacji (typ dziki).		
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)		Dorośli chorzy cierpiący na wcześniej nieleczony przerzutowego raka jelita grubego, z genami RAS typu dzikiego		
National Comprehensive Cancer Network [NCCN CC 2018], [NCCN RC 2018]	PAN + FOL-FOX	Przynosi wyraźną korzyść kliniczną u pacjentów z mCRC, z genami RAS typu dzikiego	Leczenie pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego	Program lekowy: Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 - C 20) Poziom odpłatności: bezpłatne
Alberta Health Services [ASH 2018]		W I linii leczenia u chorych na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS bez mutacji (typ dziki).		
National Institute for Health and Care Excellence [NICE 2019]		Dorośli chorzy cierpiący na wcześniej nieleczony przerzutowego raka jelita grubego, z genami RAS typu dzikiego		
European Society for Medical Oncology (ESMO)[Van Cutsem 2016]		Zwiększenie aktywności dubletu cytotoksycznego FOL-FOX u pacjentów z genami RAS typu dzikiego Przynosi wyraźną korzyść kliniczną u pacjentów z mCRC, z genami RAS typu dzikiego W porównaniu do BEW+FOLFOX nastąpiło wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i wydłużenie czasu przeżycia całkowitego u chorych z genami KRAS typu dzikiego w I linii leczenia		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskaźanie w CHPL – w I linii leczenia choroby przerzutowej	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce – w I linii leczenia choroby przerzutowej
	Terapia	Populacja		
Polska Unia Onkologii (PUO) [Potemski 2015]		W skojarzeniu ze schematem FOLFOX nieznacznie wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby i granicznie zwiększa częstość odpowiedzi bezpośrednich, ale nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych na przerzutowego raka jelita grubego z genami KRAS bez mutacji (typ dziki).		
London Cancer Alliance [LCA 2014]		Chorzy na mCRC z genami RAS typu dzikiego w I linii leczenia.		
National Comprehensive Cancer Network [NCCN CC 2018], [NCCN RC 2018]	CET + FOLFIRI	Przynosi wyraźną korzyść kliniczną u pacjentów z mCRC, z genami RAS typu dzikiego	Leczenie pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dzikiego	Program lekowy: Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 - C 20) Poziom odpłatności: bezpłatne
		Chorzy na raka okrężnicy z genami KRAS bez mutacji (typ dziki)		
		Znaczne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i całkowitego przeżycia u pacjentów z mCRC, z genami KRAS typu dzikiego		
Alberta Health Services [ASH 2018]		W I linii leczenia u chorych na raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS bez mutacji (typ dziki).		
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)		Dorośli chorzy cierpiący na wcześniej nieleczonego przerzutowego raka jelita grubego, z genami RAS typu dzikiego		
European Society for Medical Oncology (ESMO)[Van Cutsem 2016]		Prowadzi do wzrostu odsetka obiektywnej odpowiedzi na leczenie, wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz wydłużenia czasu przeżycia całkowitego u chorych na mCRC z genami RAS typu dzikiego w I linii leczenia		
Polska Unia Onkologii (PUO) [Potemski 2015]		Istotnie wpływa na zwiększenie odsetka odpowiedzi bezpośrednich i wydłużenie czasu przeżycia wolnego		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Wskazanie w ChPL – w I linii leczenia choroby przerzutowej	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce – w I linii leczenia choroby przerzutowej
	Terapia	Populacja		
		od progresji choroby u chorych na przerzutowego raka jelita grubego z genami KRAS bez mutacji (typ dziki).		
London Cancer Alliance [LCA 2014]		Chorzy na mCRC z genami RAS typu dzikiego w I linii leczenia.		
National Comprehensive Cancer Network [NCCN CC 2018], [NCCN RC 2018]	CET + FOLFOX	Przynosi wyraźną korzyść kliniczną u pacjentów z mCRC, z genami RAS typu dzikiego	Leczenie pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dzikiego	Brak
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)		Prowadzi do wzrostu odsetka obiektywnej odpowiedzi na leczenie i wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych na mCRC z genami KRAS typu dzikiego		
European Society for Medical Oncology (ESMO)[Van Cutsem 2016]		Dorośli chorzy cierpiący na wcześniej nieleczzonego przerzutowego raka jelita grubego, z genami RAS typu dzikiego		
Polska Unia Onkologii (PUO) [Potemski 2015]		Zwiększa aktywność dubletu cytotoksycznego FOLFOX u pacjentów z mCRC z genami RAS typu dzikiego		
		Dane dotyczące wartości CET+FOLFOX w pierwszej linii są sprzeczne. Badania, w których retrospektywnie analizowano stan genu KRAS, wskazują, że przeciwciężko skojarzone z FOLFOX-4 wpływa na istotne zwiększenie odsetka odpowiedzi bezpośrednich i wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji. W badaniach III fazy nie potwierdzono korzyści wynikających z tego schematu w I linii leczenia u chorych na przerzutowego raka jelita grubego z genami KRAS bez mutacji (typ dziki).		
London Cancer Alliance [LCA 2014]		Chorzy na mCRC z genami RAS typu dzikiego w I linii leczenia.		

3.9.2 Rekomendacje finansowe

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w I linii leczenia chorych na mCRC z genami RAS bez mutacji (typ dziki) oraz rekomendacji zagranicznych dla schematu PAN+FOLFIRI w tym samym wskazaniu. Nie odnaleziono żadnej zagranicznej rekomendacji dla ocenianej interwencji, natomiast na stronie AOTMiT odnaleziono trzy rekomendacje dla PAN+FOLFOX4 oraz CET+FOLFIRI.

Rekomendacje wydane przez Prezesa AOTMiT są pozytywne. Rekomendacje dotyczące PAN+FOLFOX4 są warunkowe. Warunkiem objęcia finansowaniem panitumumabu w skojarzeniu z FOLFOX4 we wnioskowanym wskazaniu jest obniżenie kosztów terapii do obecnie obowiązującego progu efektywności kosztowej. Istotna część treści rekomendacji dla CET+FOLFIRI nie została udostępniona, dlatego można jedynie zakładać, że dotyczy ona populacji docelowej (chorzy na mCRC z genami RAS bez mutacji w I linii leczenia).

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w Tab. 10.

Tab. 10. Rekomendacje finansowe.

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
PAN + FOL-FOX-4	AOTMiT 2014 [AOTMiT 140/2014]	Pozytywna warunkowa	Chorzy na zaawansowanego raka jelita grubego z genami RAS, bez mutacji (typ dziki) w I linii leczenia	Prezes Agencji, uważa za zasadne objęcie refundacją panitumumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOX-4 w I linii leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”. Dostępne dowody naukowe wskazują, iż terapia schematem panitumumab+FOLFOX-4 jest skuteczna w grupie chorych bez mutacji w obrębie rodziny genów RAS (brak mutacji genów KRAS i NRAS w eksonach 2., 3. i 4.). Odnalezione rekomendacje kliniczne, zalecają stosowanie panitumumabu w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego. W opinii eksperta wymóg potwierdzenia obecności białka EGFR w co najmniej 1% komórek nowotworowych w programie lekowym nie znajduje naukowego uzasadnienia. W ocenie Prezesa Agencji, warunkiem objęcia finansowaniem panitumumabu we wnioskowanym wskazaniu powinno być obniżenie kosztów terapii do obecnie obowiązującego progu efektywności kosztowej. Jednocześnie Prezes Agencji, w ślad za Stanowiskiem Rady Przejrzystości sugeruje dostosowanie zaproponowanych przez wnioskodawcę instrumentów podziału ryzyka w celu obniżenia kosztów leczenia panitumumabem w I linii zaawansowanego raka jelita grubego.
CET+FOL-FIRI	AOTMiT 2014 [AOTMiT 160/2014]	Pozytywna	Chorzy na zaawansowanego raka jelita grubego w I linii leczenia	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego cetuksymab w ramach istniejącej grupy limitowej, w programie lekowym „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 - C20)” w I linii leczenia w schemacie z FOL-FIRI. Większość treści rekomendacji nie została udostępniona, dlatego niemożliwe jest wskazanie dokładnego uzasadnienia rekomendacji.
PAN + FOL-FOX-4	AOTMiT 2017 [AOTMiT 62/2017]	Pozytywna warunkowa	Chorzy na zaawansowanego raka jelita grubego z genami RAS, bez mutacji (typ dziki) w I linii leczenia	Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz wyniki przeprowadzonych analiz, podtrzymuje swoje stanowisko w odniesieniu do ocenianej technologii medycznej, wyrażone w rekomendacji nr 140/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. i uznaje zasadność jej finansowania ze środków publicznych.

4 Interwencja – panitumumab

Produkt leczniczy Vectibix[®] został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 3 grudnia 2007 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Amgen Europe B.V. Vectibix[®] dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml [ChPL Vectibix].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tab. 11. Charakterystyka produktu leczniczego Vectibix[®]

Kod ATC	L01XC08 – Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Działanie leku	Panitumumab jest rekombinowanym w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2, wykazującym duże powinowactwo i specyficzność wobec ludzkiego EGFR. Hamuje on wzrost i przeżycie komórek nowotworowych wykazujących ekspresję EGFR.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Vectibix [®] jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami i z genami RAS bez mutacji (typ dziki): <ul style="list-style-type: none">• w pierwszym rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX lub FOLFIRI,• w drugim rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFIRI u chorych, którzy otrzymywali w pierwszym rzucie chemioterapię opartą na fluoropirymidynie (z wyłączeniem irynotekanu),• w monoterapii po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan.
Dawkowanie i sposób podawania	Leczenie produktem Vectibix [®] powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Vectibix [®] wymagane jest potwierdzenie statusu genów RAS (KRAS i NRAS) bez mutacji (typ dziki). Status mutacji powinien zostać określony przez odpowiednie laboratorium za pomocą zwalidowanych metod analitycznych oznaczania mutacji w genach KRAS (eksony 2., 3. i 4.) i NRAS (eksony 2., 3. i 4.). Zalecana dawka produktu Vectibix [®] to 6 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie. Przed infuzją Vectibix [®] należy rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), tak, aby ostateczne stężenie leku nie było większe niż 10 mg/ml. W przypadku wystąpienia poważnych reakcji skórnych (≥ stopień 3.) może być konieczna zmiana dawkowania produktu leczniczego Vectibix [®] .
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Program lekowy Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20) – panitumumab w monoterapii, u chorych po nieskutecznej chemioterapii pierwszej linii z udziałem fluoropirymidyny i irynotekanu oraz oksaliplatyny

Opracowanie własne na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Vectibix[®] [ChPL Vectibix] oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia [Obwieszczenie MZ]

5 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań [Rozporządzenie MZ] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Obecnie w pierwszej linii leczenia mCRC stosowane mogą być różne schematy chemioterapii, jednakże w populacji docelowej niniejszego raportu (u chorych z genami RAS typu dzikiego) w ramach rozpatrywanego programu lekowego (zał. B4 do Obwieszczenia: LECZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA JELITA GRUBEGO (ICD-10 C 18 - C 20)) finansowane są obecnie jedynie dwa schematy leczenia: CET+FOLFIRI lub PAN+FOLFOX-4. Niemniej jednak ze względu na wyznaczone przez zapisy programu lekowego sekwencje leczenia (CET+FOLFIRI w pierwszej linii -> BEV+FOLFOX-4 w drugiej linii oraz PAN+FOLFOX-4 -> AFLI+FOLFIRI) [REDAKCYJA]

[REDAKCYJA] Ponadto zgodnie z kryteriami kwalifikacji do leczenia drugiej linii w ramach przedmiotowego PL z zastosowaniem afliberceptu może zostać włączony pacjent, który nie stosował wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem irynotekanu – a więc chemioterapii w schemacie FOLFIRI. Oznacza to, że w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii (PAN+FOLFIRI) w drugiej linii leczenia możliwe będzie zastosowanie schematu BEV+FOLFOX-4. Mając powyższe na uwadze, należy stwierdzić, iż komparatorem w niniejszej analizie będzie CET+FOLFIRI [Obwieszczenie MZ]. Należy zauważyć, że jeśli chory spełnia kryteria włączenia do programu lekowego, w sytuacji finansowania PAN+FOLFIRI, w przypadku wyboru przez lekarza ścieżki terapeutycznej rozpoczynającej się od FOLFIRI, lekarz dokonywał będzie wyboru pomiędzy dodaniem do schematu FOLFIRI jednego z dwóch przeciwciał stanowiących dla siebie alternatywę: CET lub PAN.

[REDAKCYJA]

5.1 Komparator – cetuksymab

Produkt leczniczy Erbitux[®] został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 29 czerwca 2004 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Merck KGaA. Erbitux[®] dostępny jest w postaci roztworu do infuzji, 5 mg/ml.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tab. 12. Charakterystyka produktu leczniczego Erbitux[®]

Kod ATC	L01XC06 – Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Działanie leku	Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR). Hamuje on proliferację i wzbudza apoptozę ludzkich komórek nowotworowych wykazujących ekspresję EGFR.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Erbitux [®] jest zarejestrowany <ul style="list-style-type: none">• w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dzikiego<ul style="list-style-type: none">o w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie;o w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFOX;o w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatynie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu,• w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi<ul style="list-style-type: none">o w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie;o w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.
Dawkowanie i sposób podawania	Erbitux [®] musi być podawany pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. W czasie wlewu i przynajmniej przez godzinę po jego zakończeniu konieczne jest ścisłe monitorowanie stanu pacjenta. Musi być zapewniona dostępność sprzętu resuscytacyjnego. Przed pierwszym wlewem dożylnym pacjenci muszą otrzymać premedykację lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidem co najmniej 1 godzinę przed podaniem cetuksymabu. Postępowanie to jest zalecane przed wszystkimi kolejnymi wlewami. We wszystkich wskazaniach Erbitux[®] podawany jest raz w tygodniu. Początkowa dawka wynosi 400 mg cetuksymabu na m² powierzchni ciała (pc.). Wszystkie kolejne cotygodniowe dawki wynoszą 250 mg cetuksymabu na m² pc. U pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami cetuksymab stosuje się

	<p>w skojarzeniu z chemioterapią lub w monoterapii. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Erbitux[®] wymagane jest potwierdzenie statusu genów RAS (KRAS i NRAS) typu dzikiego. Status mutacji powinien zostać określony przez doświadczone laboratorium za pomocą zwalidowanych metod testowych oznaczania mutacji w genach KRAS i NRAS (eksony 2, 3 i 4). Zaleca się kontynuowanie leczenia cetuksymabem do czasu progresji choroby podstawowej.</p>
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<p>Program lekowy Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C 18 – C 20) – cetuksymab w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFIRI</p>

Opracowanie własne na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Erbitux[®] [ChPL Erbitux] oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia [Obwieszczenie MZ]

6 Przegląd systematyczny

6.1 Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed),
- Embase (przez Elsevier),
- The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia niezależnych raportów oceny technologii medycznych (HTA) oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę Centre for Reviews and Dissemination (CRD, Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia) a także strony internetowe wybranych agencji oceny technologii medycznych oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- HAS (*Haute Autorité de Santé*),
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
- NCPE Ireland (*National Centre for Pharmacoeconomics*),
- Zorginstituut Nederland,
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- NIHR (*National Institute for Health Research*),
- PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie rejestrów badań klinicznych:

- *clinicaltrials.gov*,
- *clinicaltrialsregister.eu*

pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami (data ostatniego przeszukania: 27.03.2019 r.). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),

- Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) /EudraVigilance,
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *U. S. Food and Drug Administration, FDA*) /MedWatch,
- DrugLib,
- WHO Uppsala Monitoring Centre.

Data ostatniego przeszukiwania ww. stron to: 01.04.2019 r.

6.2 Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (BW, JM). Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 6.4.2, 6.5.2 i 6.6.2.

6.3 Ocena jakości badań

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR 2. Oceny dokonywało niezależnie dwóch analityków (██████████) według formularza zamieszczonego w aneksie (por. rozdz. 10.7.1).

Jakość badań włączonych do niniejszego przeglądu oceniono wg wytycznych AOTMiT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego:

- dla badania z randomizacją – z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdz. 10.7.2,
- dla badań kohortowych bez randomizacji – z zastosowaniem skali NOS, którą szczegółowo opisano w rozdz. 10.7.3,
- dla badań jednoramiennych oraz opisowych – w skali NICE, którą szczegółowo opisano w rozdz. 10.7.3.

Publikacje oceniono również pod kątem

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywano niezależnie dwóch badaczy (██████████). W przypadku braku zgodności prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wtycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOT-MiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016], por. Tab. 84.

6.4 I etap przeglądu – opracowania wtórne

6.4.1 Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (mCRC) oraz interwencji badanej (panitumumab). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań (przeglądy systematyczne i metaanalizy). W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych Medical Subject Headings (MeSH) i EmTree – Tool oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD oraz na stronach internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych i instytucji działających w ochronie zdrowia wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy substancji czynnej i nazwy handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.2.

6.4.2 Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne⁴ z metaanalizami lub bez metaanaliz) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [Rozporządzenie MZ]), które zostało ustanowione a priori w protokole do przeglądu systematycznego.

⁴ przeglądy spełniające kryteria Cook [Cook 1997]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

Tab. 13. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I.

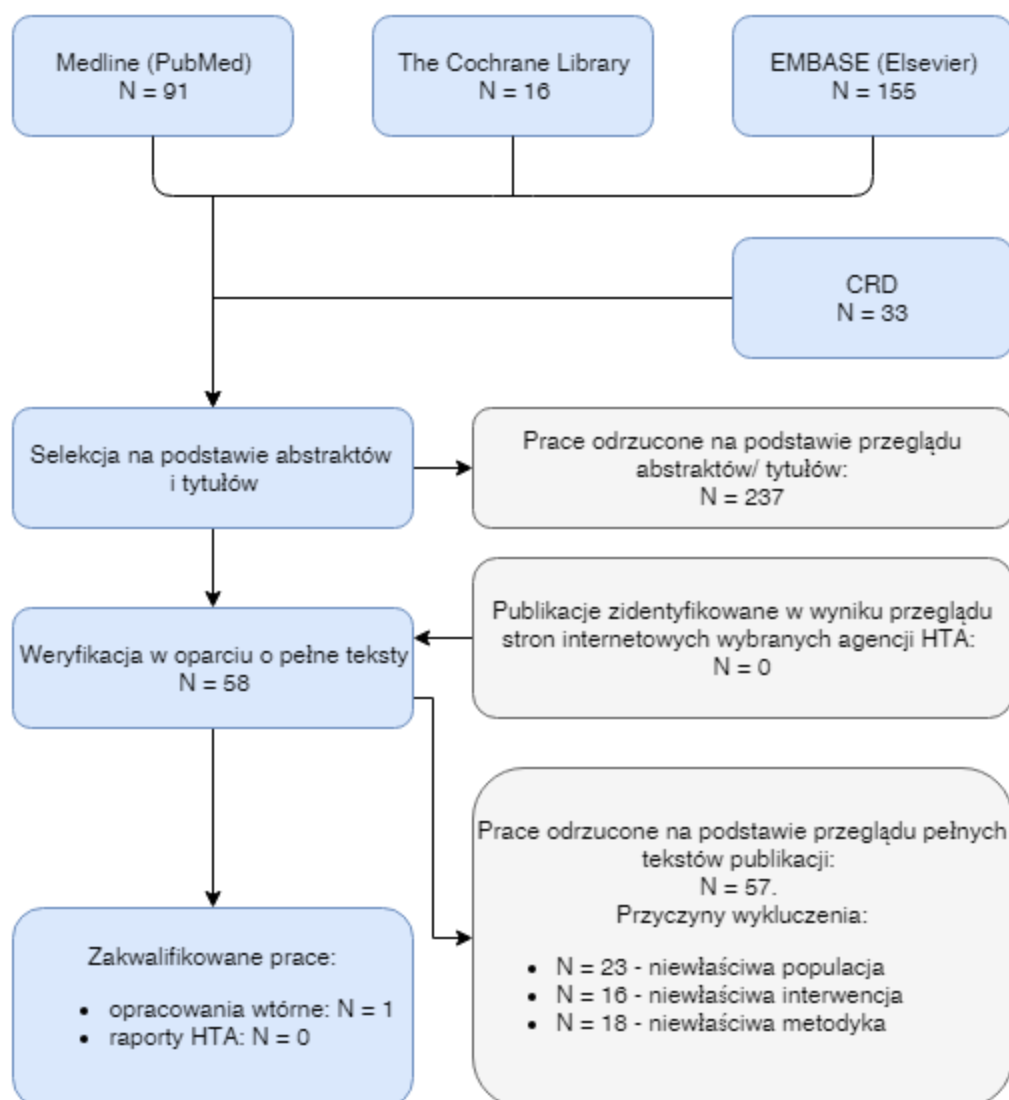
Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy z rakiem jelita grubego z przerzutami i z genami RAS bez mutacji (typ dziki), uprzednio nieleczeni z powodu choroby przerzutowej, bez możliwości wykonania pierwotnej resekcji przerzutów	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy uprzednio leczeni z powodu mCRC
Interwencja	Panitumumab (6 mg/kg m.c., dożylnie) w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI, tj. irynotekan (180 mg/m ² p.c., dożylnie przez 90 min, leukoworyna (400 mg/m ² p.c., dożylnie, przez 120 min oraz fluorouracyl 400 mg/m ² p.c. w bolusie, a następnie 2,400-3,000 mg/m ² p.c. we wlewie ciągłym)	Inna niż wyżej wymieniona.
Metodyka	pełnotekstowe opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz). Publikacje w językach: polskim, angielskim.	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne, doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

6.4.3 Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 262 publikacje w formie tytułów i abstraktów. Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 33 publikacje. Po selekcji w oparciu o tytuły i abstrakty, zidentyfikowano 58 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. rozdz. 6.4.2). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 57 zostało wykluczonych z analizy. W wyniku przeszukania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono dodatkowo żadnego raportu HTA spełniającego kryteria włączenia.

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych włączono ostatecznie jeden przegląd systematyczny. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.4. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 2). Charakterystykę zidentyfikowanego opracowania wtórnego, ocenę jego wiarygodności oraz wyniki przedstawiono poniżej.

Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego – I etap (diagram PRISMA).



6.4.3.1 Charakterystyka włączonych przeglądów

Do opracowania włączono ostatecznie jeden przegląd systematyczny. Badanie klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016] (por. Tab. 84). W włączonym badaniu (Chen 2016) przeprowadzono metaanalizę (rodzaj badania IA wg wytycznych AOTMiT). Data odcięcia niniejszego przeglądu systematycznego to 12 wrzesień 2016 r. Szczegółową charakterystykę włączonego przeglądu systematycznego przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Intercwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
Chen 2016	12 września 2016 r., Library, PubMed, Embase oraz Web of Science	IA	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej panitumumabu z chemioterapią w leczeniu pacjentów z mCRC.	pacjenci z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie mCRC	panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie	badania kliniczne	PSF, OS, ORR, zdarzenia niepożądane	metaanaliza

* Wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT 2016].

mCRC – rak jelita grubego z przerzutami; ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi; OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji.

6.4.3.2 Ocena wiarygodności badań

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2 [Shea 2017] dokładnie opisanej w rozdz. 10.7.1. Szczegółową ocenę jakości przeglądu systematycznego włączonego do opracowania zamieszczono poniżej (por. Tab. 15). Badanie Chen 2016 otrzymało ogólnie krytycznie niską ocenę, ponieważ posiadało więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej.

Tab. 15. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR.

Pytanie	Odpowiedź
	Chen 2016
Pytanie 1	Tak
Pytanie 2	Częściowo tak
Pytanie 3	Nie
Pytanie 4	Częściowo tak
Pytanie 5	Tak
Pytanie 6	Tak
Pytanie 7	Nie
Pytanie 8	Częściowo tak
Pytanie 9a	Nie
Pytanie 9b	Nie
Pytanie 10	Nie
Pytanie 11a	Tak
Pytanie 11b	Nie
Pytanie 12	Nie
Pytanie 13	Nie
Pytanie 14	Tak
Pytanie 15	Nie
Pytanie 16	Tak
Podsumowanie wyników	Krytycznie niska

Możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo tak”; „Nie”;

Interpretacja wyniku: wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich.

6.4.3.3 Wyniki z opracowań wtórnych – Chen 2016

Celem niniejszego opracowania wtórnego była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej panitumumabu z chemioterapią w leczeniu pacjentów z mCRC. W publikacji przeprowadzono metaanalizę 11 badań klinicznych obejmujących łącznie 1 338 pacjentów. Przegląd systematyczny przeprowadzono w PubMed, Embase oraz Web of Science z datą odciążenia 12 września 2016 r. Siedem z pośród włączonych badań analizowało status KRAS, 1 122 pacjentów posiadało znany status KRAS (w tym 706 (62,9%) pacjentów z KRAS WT i 416

(39,8%) pacjentów z mutacją w genie KRAS). Do przeglądu włączono osiem badań analizujących skuteczność i bezpieczeństwo w II linii leczenia oraz trzy badania w I linii leczenia. Tylko jedno z pośród włączonych badań dotyczyło stosowania schematu PAN+FOLFIRI w I linii leczenia (Köhne 2012).

Badanie Köhne 2012 zostało przeprowadzone w Niemczech i obejmowało 154 pacjentów o średnim wieku wynoszącym 64 lata. 86 pacjentów posiadało KRAS typu dzikiego, a 68 posiadało mutację w genie KRAS. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu Köhne 2012 wyniosła 8,9 miesiąca (95% CI=(7,6; 14,3)) oraz 7,2 miesiąca (95% CI=(5,6; 7,8)), natomiast mediana przeżycia całkowitego wyniosła 11,2 miesiąca (95% CI=(7,6; 14,8)) oraz 7,3 miesiąca (95% CI=(5,7; 8,9)) odpowiednio dla populacji WT KRAS i populacji z mutacją w genie KRAS. Obiektywna odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 56% pacjentów WT KRAS oraz u 38% pacjentów z mutacją w obrębie genu KRAS.

6.5 II etap przeglądu – badania pierwotne

6.5.1 Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (mCRC) oraz interwencji badanej (panitumumab+FOLFIRI) i komparatora (cetuksymab+FOLFIRI). Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator w populacji docelowej. W przypadku braku możliwości porównania bezpośredniego, zakładanym wynikiem było odnalezienie badań dla interwencji i komparatora pozwalających na wykonanie porównania pośredniego lub zestawienia badań jednoramiennych (oraz pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną). Taki wynik przeglądu umożliwiało zastosowanie operatora OR dla interwencji i komparatora.

W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już ograniczone pod względem metodyki. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiało wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe, dotyczące oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych MeSH i EmTree - Tool oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach URPL, EMA, FDA Drug Lib oraz WHO Uppsala Monitoring Centre zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwę substancji czynnej i nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla schematu panitumumab+FOLFIRI w leczeniu mCRC, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do panitumumabu.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii z komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych. Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.1.

6.5.2 Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione a priori w protokole do przeglądu systematycznego.

Wstępne wyniki przeglądu badań pierwotnych wskazywały na ograniczoną ilość badań (jedno badanie Karthaus 2016) odnoszących się do populacji dorosłych z rakiem jelita grubego z przerzutami i z genami RAS oraz BRAF V600E bez mutacji (typ dziki), uprzednio nieleczonych z powodu choroby przerzutowej, bez możliwości wykonania pierwotnej resekcji przerzutów. W większości odnalezionych badań nie podano informacji o obecności lub braku mutacji w genie BRAF V600E wśród pacjentów biorących w nich udział (z wyjątkiem badania Karthaus 2016). Dlatego w kryteriach wykluczenia badań do przeglądu systematycznego zdecydowano się nie uwzględniać kryterium obecności mutacji w genie BRAF V600E w celu niewykluczania jedynych badań, które umożliwiały porównanie wnioskowanej technologii z komparatorem. Przegląd systematyczny przeprowadzono więc w populacji minimalnie szerszej niż wnioskowana, co jest jednak zgodne z Wytycznymi oceny technologii medycznych (wersja 3.0) [AOTMiT 2016], które wskazują, że w przypadku gdy: „populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, dopuszcza się przeprowadzenie analizy klinicznej w populacji zbliżonej do docelowej”.

Tab. 16. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap II.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy z rakiem jelita grubego z przerzutami i z genami RAS bez mutacji (typ dziki), uprzednio nieleczeni z powodu choroby przerzutowej, bez możliwości wykonania pierwotnej resekcji przerzutów	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy uprzednio leczeni z powodu mCRC
Interwencja	Panitumumab (6 mg/kg m.c., dożylnie) w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI, tj. irynotekan (180 mg/m ² p.c., dożylnie przez 90 min, leukoworyna (400 mg/m ² p.c., dożylnie, przez 120 min oraz fluorouracyl 400 mg/m ² p.c. w bolusie, a następnie 2,400-3,000 mg/m ² p.c. we wlewie ciągłym)	Inna niż wyżej wymieniona.
Komparatory	Cetuksymab (początkowa dawka 400 mg/m ² p.c., kolejne cotygodniowe dawki 250 mg/m ² p.c.) w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI (dawkowanie analogiczne jak w przypadku interwencji)	Niezgodny z założonymi
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączano bada-	n.d.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>nia z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie lub zestawienie pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną.</p> <p>Komentarz: w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator – badania z dowolnym komparatorem do porównania pośredniego oraz jednoramienne będą wyszukiwane zarówno dla interwencji, jak i komparatora</p>	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n.d.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia; • hospitalizacja; • progresja choroby; • remisja; • odpowiedź na leczenie; • resekcja; • profil bezpieczeństwa. <p>Komentarz: w przypadku porównania pośredniego bądź zestawienia badań jednoramiennych (oraz pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną) oceniających komparator analizowano jedynie punkty końcowe dotyczące skuteczności zbieżne z punktami końcowymi z badań dla interwencji. W przypadku oceny profilu bezpieczeństwa nie stosowano takiego ograniczenia, gdyż dążono do przedstawienia szerokiej oceny profilu bezpieczeństwa (w ramach analizy badań CET+FOLFIRI uwzględniano zdarzenia niepożądane w tych samych stopniach nasilenia jak w badaniach PAN+FOLFIRI (szczegóły w rozdziale 6.11).</p>	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe, badania przeprowadzone na mniej niż 10 chorych
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji i komparatora)	
	Publikacje w językach: polskim, angielskim	Publikacje w językach innych niż polski, angielski
	Publikacje pełnotekstowe wraz z materiałami konferencyjnymi, jeżeli w materiałach tych zostały przedstawione dodatkowe dane	Materiały konferencyjne do badań, które nie zostały dotychczas opublikowane w postaci pełnotekstowej; materiały konferencyjne zawierające te same dane co pełny tekst publikacji badania
Bazy dodatkowe – uzupełniająca ocena bezpieczeństwa		
Populacja	Jak w bazach głównych	

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	Jak w bazach głównych	
Komparator	n.d.	
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa	Punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione
	Publikacje w językach: polskim, angielskim	Publikacje w językach innych niż polski, angielski

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n.d. – nie dotyczy; PAN – panitumumab.

6.5.3 Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 590 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych – odnaleziono 6 publikacji,
- stronę internetową europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków,
- stronę internetową FDA – odnaleziono 18 publikacji,
- stronę internetową DrugLib,
- stronę internetową Uppsala Monitoring Centre – odnaleziono 0 publikacji.

Po selekcji w oparciu o tytuły i abstrakty zidentyfikowano 76 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. 6.4.2). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 60 zostało wykluczonych z niniejszego przeglądu.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 19 publikacji.

Włączono następujące badania:

- Badania oceniające PAN+FOLFIRI
 - badanie eksperymentalne, jednoramienne Köhne 2012 (wraz z protokołem otrzymanym od Zamawiającego oraz publikacją pełnotekstową Karthaus 2016);
 - badanie eksperymentalne PLANET-TTD (publikacja Carrato 2017), porównujące PAN+FOLFIRI z PAN+FOLFOX4;
 - badanie jednoramienne Geredeli 2018;
 - badanie retrospektywne Degrimencioglu 2019;

- Badania oceniające CET+FOLFIRI
 - badanie randomizowane FIRE-3 (publikacja Heinemann 2014), porównujące CET+FOLFIRI z BEW+FOLFIRI;
 - badanie randomizowane CRYSTAL (publikacje Van Cutsem 2015 i Van Cutsem 2009), porównujące CET+FOLFIRI z FOLFIRI;
 - badanie eksperymentalne, jednoramienne CAPRI-GOIM (Ciardiello 2014), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo CET+FOLFIRI;
 - badanie retrospektywne Degrimencioglu 2019.

Należy zaznaczyć, że dane pochodzące z materiałów konferencyjnych Karthaus 2014 [Karthaus 2014] zostały uznane przez EMA za podstawę rejestracji panitumumabu w skojarzeniu z FOLFIRI w I linii leczenia i umieszczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego Vectibix® [ChPL Vectibix].

Żadne z włączonych badań eksperymentalnych nie umożliwia wykonania porównania bezpośredniego lub pośredniego PAN+FOLFIRI vs. CET+FOLFIRI. Zostaną zatem wykonane zestawienia wyników dla pojedynczych grup chorych z powyższych badań.

Nie odnaleziono jednakże żadnych badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych na mCRC RAS WT. Ponadto, profil bezpieczeństwa panitumumabu w skojarzeniu z FOLFIRI w populacji docelowej jest przedstawiony w sposób uogólniony (tylko odsetki zdarzeń i działań niepożądanych ogółem, bez uszczegółowienia na konkretne zdarzenia), co powoduje, że ocena bezpieczeństwa jest ograniczona. Uznano zatem, że należy wykonać kolejny etap przeglądu systematycznego, który umożliwi odnalezienie danych w populacji KRAS WT (dla tych punktów końcowych, dla których brak danych w populacji RAS WT) (rozdział 6.6). Wyniki te w pewnym stopniu mogą także świadczyć o skuteczności i bezpieczeństwie PAN+FOLFIRI w populacji docelowej, ponieważ mutacja w genie NRAS występuje rzadko (ok 4% [COSMIC]). Zatem populacje chorych RAS WT i KRAS WT są do siebie zbliżone.

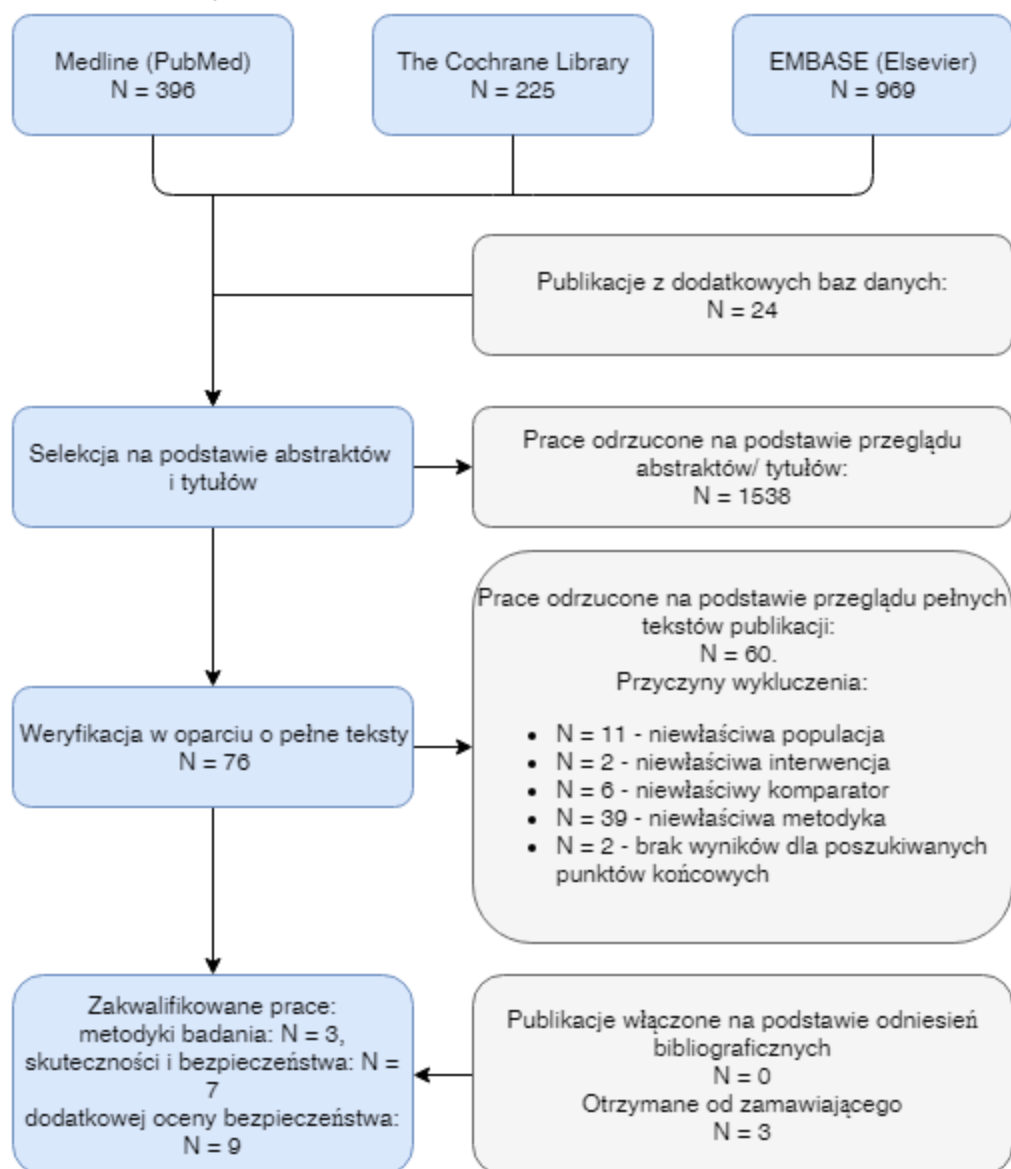
Odnaleziono dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- 3 publikacje EMA [ChPL Vectibix, PRAC 2014, PRAC 2014a];
- 2 wpisy w Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków;
- 1 publikację FDA;
- 3 doniesienia URPLWwMiPB [URPLWwMiPB 2010, URPLWwMiPB 2011, URPLWwMiPB 2012].



Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (patrz Rys. 3). Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.4.

Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego – II etap (diagram PRISMA).



6.5.4 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych

Poniżej zestawiono wyniki przeszukiwania baz <http://clinicaltrials.gov> (por. Tab. 17) oraz <http://clinicaltrialregister.eu> (por. Tab. 18). Odnaleziono trzy badania, które zostały włączone do niniejszego przeglądu, oraz 12 badań, które wykluczono. Wśród badań wykluczonych znajdują się badania uprzednio wykluczone z niniejszego opracowania (osiem badań wykluczonych ze względu na niewłaściwą populację – pacjenci uprzednio leczeni oraz jedno

badanie wykluczone ze względu na niewłaściwa interwencję – dawkowanie panitumumabu niezgodne z zalecanym) natomiast trzy badania są w trakcie trwania (z czego jedno wciąż prowadzi rekrutację).

Tab. 17. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrials.gov* – data ostatniego przeszukania: 27.03.2019 r.

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	NCT00908404	Panitumumab Plus FOLFIRI in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer	wyniki dostępne	badanie zakończone	
2.	NCT00885885	Safety and Efficacy Study of FOLFOX4+Panitumumab vs.FOLFIRI+Panitumumab in Subjects WT KRAS Colorectal Cancer and Liver-only Metastases (PLANET)	brak wyników	badanie zakończone	PLANET
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
1.	NCT00411480	Panitumumab Regimen Evaluation in Colorectal Cancer to Estimate Primary Response to Treatment (PRECEPT)	wyniki dostępne	badanie zakończone	PRECEPT
2.	NCT01704703	Study of FOLFIRI + Panitumumab Using Ultra-selection Technology of Patients With Stage IV Colorectal Cancer Refractory to Irinotecan Without Any Mutation on KRAS, PK3Ca, BRAF and NRAS Genes Detected With Highly Sensitive Techniques (ULTRA)	brak wyników	badanie zakończone	ULTRA
3.	NCT03142516	FOLFIRI + Panitumumab First-Line Treatment in Elderly Patients With Unresectable Metastatic Colorectal Cancer, RAS/BRAF Wild-type and Good Performance Status (OPALO)	brak wyników	badanie w toku ale nie rekrutuje uczestników	OPALO
4.	NCT00339183	Comparison of Treatment Effect of Chemotherapy With Panitumumab to Chemotherapy Alone	wyniki dostępne	badanie zakończone	
5.	NCT02508077	FOLFIRI and Panitumumab in Treating Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer	wyniki dostępne	badanie zakończone	
6.	NCT00332163	Skin Toxicity Treatment in Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) Patients Receiving Panitumumab + Irinotecan-based Therapy (STEPP)	wyniki dostępne	badanie zakończone	STEPP
7.	NCT00111761	Evaluating Panitumumab (ABX-EGF) in Patients With Metastatic Colorectal Cancer	wyniki dostępne	badanie zakończone	
8.	NCT03311780	Anti-EGFR Therapy Rechallenge in Combination With Chemotherapy in Patients With Advanced Colorectal Cancer (A-REPEAT)	brak wyników	rekrutacja uczestników	A-REPEAT
9.	NCT02624895	Observational Study on the QoL of RAS Wild-type mCRC Patients Receiving Anti-EGFR MAbs + FOLFOX or FOLFIRI as 1st Line (SILQ)	brak wyników	rekrutacja uczestników	SILQ

Tab. 18 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* – data ostatniego przeszukania: 27.03.2019 r.

Nr	Numer EudraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	2006-006739-36	A Single Arm Multicentre Phase II Study of Panitumumab in Combination with Irinotecan/5-Fluorouracil/Leucovorin in Patients with Metastatic Colorectal Cancer	wyniki dostępne	badanie zakończone*	
2.	2008-006766-28	An Open Label Randomized Multi-Centre Exploratory Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of	wyniki dostępne	badanie w toku	PLANET

Nr	Numer EudraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
		the Combination of Panitumumab with FOLFOX 4 Chemotherapy or Panitumumab with FOLFIRI Chemotherapy in Subjects with Wild-Type KRAS Colorectal Cancer and Liver-only Metastases			
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					
1.	2012-000265-20	A perioperative, single-arm multicenter Phase II academic trial to investigate the efficacy and safety of panitumumab in combination with irinotecan /5-fluorouracil /leucovorin (FOLFIRI) in patients with previously untreated, wild-type RAS, potentially resectable colorectal cancer/liver metastases	brak wyników	badanie w toku	
2.	2012-001955-38	Open label Phase II study of Folfiri + Panitumumab using ultra-selection technology with next generation high sensitivity genotyping of patients with stage IV colorectal cancer refractory to irinotecan without any mutation on KRAS, PIK3Ca, BRAF and NRAS genes detected with highly sensitive techniques.	brak wyników	badanie zakończone	
3.	2017-001639-38	A phase II trial to evaluate the efficacy and safety of FOLFIRI + panitumumab as first-line treatment in elderly patients with RAS/BRAF wild-type unresectable metastatic colorectal cancer and good performance status	brak wyników	badanie zakończone	

* Według protokołu badanie trwa we Francji.

6.6 III etap przeglądu – badania pierwotne

6.6.1 Strategia wyszukiwania

Jak wspomniano wcześniej, w wyniku II etapu przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych oraz szczegółową ocenę profilu bezpieczeństwa w populacji mCRC RAS WT. Przeprowadzono zatem III etap przeglądu systematycznego, którego celem było zidentyfikowanie danych w populacji KRAS WT (która jest zbliżona do populacji RAS WT) dla punktów końcowych, dla których brak jest danych w populacji RAS WT. Wykorzystano tę samą strategię wyszukiwania i te same odnalezione abstrakty co w etapie II, jednak do ich selekcji wykorzystano zmodyfikowane kryteria włączenia i wykluczenia. Ponieważ jest to analiza uzupełniająca, nie włączano do niej materiałów konferencyjnych, a jedynie publikacje pełnotekstowe.

6.6.2 Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione a priori w protokole do przeglądu systematycznego.

Tab. 19. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy z rakiem jelita grubego z przerzutami i z genami KRAS bez mutacji (typ dziki),	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy uprzednio leczeni z powodu mCRC

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	uprzednio nieleczeni z powodu choroby przerzutowej, bez możliwości wykonania pierwotnej resekcji przerzutów	
Interwencja	Panitumumab (6 mg/kg m.c., dożylnie) w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI, tj. irynotekan (180 mg/m ² p.c., dożylnie przez 90 min, leukoworyna (400 mg/m ² p.c., dożylnie, przez 120 min oraz fluorouracyl 400 mg/m ² p.c. w bolusie, a następnie 2,400-3,000 mg/m ² p.c. we wlewie ciągłym)	Inna niż wyżej wymieniona.
Komparatory	Cetuksymab (początkowa dawka 400 mg/m ² p.c., kolejne cotygodniowe dawki 250 mg/m ² p.c.) w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI (dawkowanie analogiczne jak w przypadku interwencji)	Niezgodny z założonymi
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie lub zestawienie pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną. Komentarz: w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator – badania z dowolnym komparatorem do porównania pośredniego oraz jednoramienne będą wyszukiwane zarówno dla interwencji, jak i komparatora	n.d.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n.d.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia; • hospitalizacja; • odsetek chorych z progresją choroby lub zgonem; • czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia; • remisja; • resekcja przerzutów; a także wszystkie punkty końcowe służące do oceny profilu bezpieczeństwa. Komentarz: w przypadku porównania pośredniego bądź zestawienia badań jednoramiennych (oraz pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną) oceniających komparator analizowano jedynie punkty końcowe dotyczące skuteczności zbieżne z punktami końcowymi z badań dla interwencji. W przypadku oceny profilu bezpieczeństwa nie stosowano takiego ograniczenia, gdyż dążono do przedstawienia szerokiej oceny profilu bezpieczeństwa (w ramach analizy badań CET+FOLFIRI uwzględniano zdarzenia niepożądane w tych samych stopniach nasilenia jak w badaniach PAN+FOLFIRI (szczegóły w rozdziale 6.12).	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe, badania przeprowadzone na mniej niż 10 chorych
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji i komparatora)	
	Publikacje w językach: polskim, angielskim	Publikacje w językach innych niż polski, angielski
	Publikacje pełnotekstowe	Materiały konferencyjne

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n.d. – nie dotyczy; PAN – panitumumab.

6.6.3 Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 590 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Ponadto włączono jedną publikację na podstawie odniesień bibliograficznych. Po selekcji w oparciu o tytuły i abstrakty zidentyfikowano 75 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. 6.4.2). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 57 zostało wykluczonych z niniejszego przeglądu.

Włączono następujące badania:

- Badania oceniające PAN+FOLFIRI
 - badanie retrospektywne z grupą kontrolną Dawoud 2014, porównujące PAN+FOLFIRI z BEW+FOLFIRI;
 - badanie eksperymentalne, jednoramienne Köhne 2012 (wraz z publikacją Thaler 2012);
 - badanie eksperymentalne PLANET-TTD (publikacja Carrato 2017), porównujące PAN+FOLFIRI z PAN+FOLFOX4;
- Badania oceniające CET+FOLFIRI
 - badanie randomizowane FIRE-3 (publikacja Heinemann 2014), porównujące CET+FOLFIRI z BEW+FOLFIRI;
 - badanie randomizowane CRYSTAL (publikacje Van Cutsem 2015, Lang 2013, Van Cutsem 2011, Van Cutsem 2009), porównujące CET+FOLFIRI z FOLFIRI;
 - badanie randomizowane Ocvirk 2010 porównujące CET+FOLFIRI z CET+FOLFOX6;
 - badanie jednoramienne Dematux (publikacja Schimanski 2017).

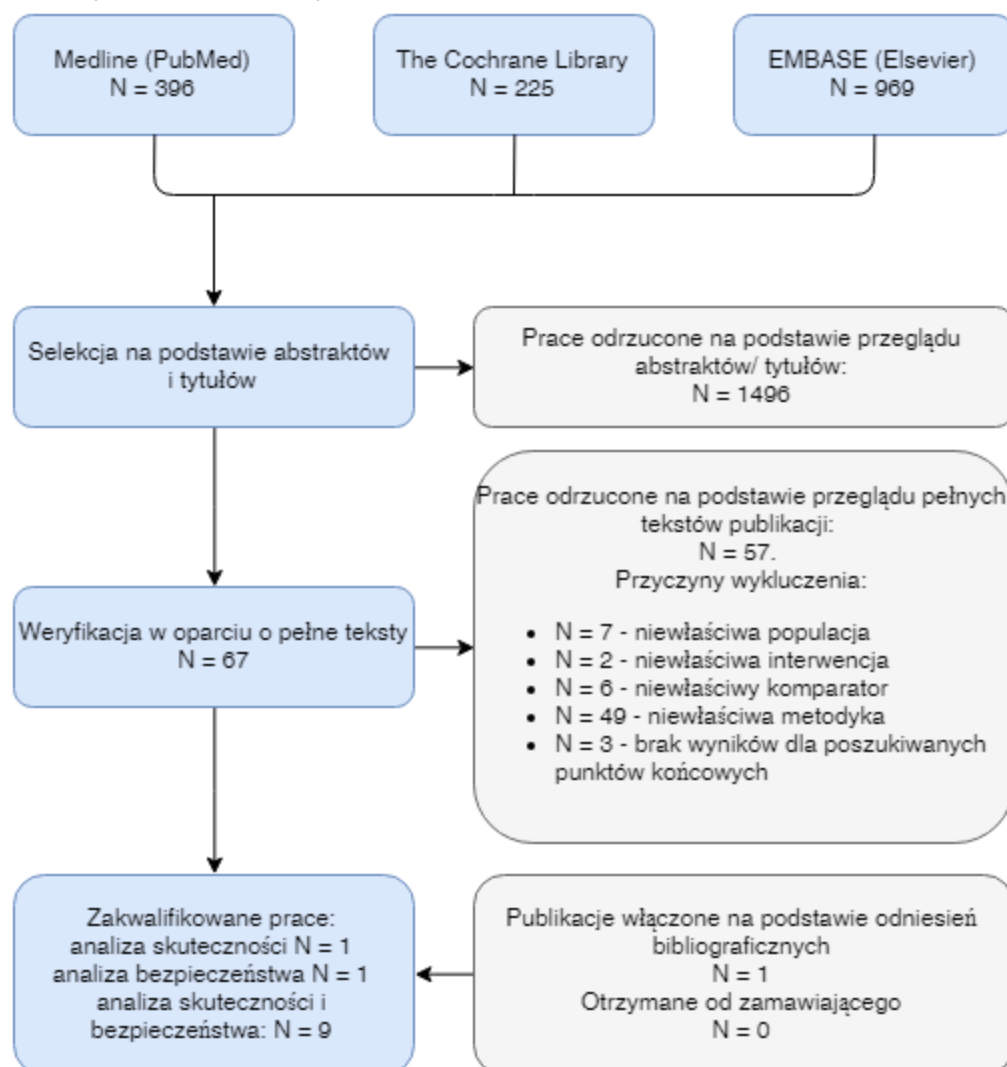
Żadne z włączonych badań nie umożliwia wykonania porównania bezpośredniego lub pośredniego PAN+FOLFIRI vs. CET+FOLFIRI. Badanie Dawoud 2014 oraz FIRE-3 posiadały wspólne ramię (BEW+FOLFIRI) jednak nie zdecydowano się przeprowadzić porównania pośredniego dla wyników bezpieczeństwa zawartych w tych badaniach (brak wspólnych punktów końcowych w zakresie skuteczności) ze względu na dużą heterogeniczność wspomnianych badań.

Badanie FIRE-3 to wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne obejmujące 205 chorych, natomiast Dawoud 2014 to niewielkie (22 pacjentów) retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną. Ponadto do badania FIRE-3 włączono pacjentów w IV stadium zaawansowania choroby. Zostało zatem wykonane zestawienie wyników dla pojedynczych grup chorych z powyższych badań.

Badanie Dawoud 2014 posłużyło do oceny efektywności praktycznej analizowanej interwencji. Nie odnaleziono żadnych badań obserwacyjnych dla komparatora.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (patrz Rys. 4). Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.4.

Rys. 4. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego – III etap (diagram PRISMA).



6.7 Włączone badania pierwotne

6.7.1 Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych – etap II

Włączono dziesięć badań. Jedno z nich to retrospektywna analiza leczenia w pierwszej linii schematami zawierającymi bewacyzumab, cetuksymab oraz panitumumab, cztery z włączonych badań dotyczyły stosowania schematu panitumumab + FOLFIRI, natomiast pozostałe pięć analizowało stosowanie schematu cetuksymab + FOLFIRI. Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badań włączonych do niniejszego opracowania (por. Tab. 20). Pełną charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 10.3.

Tab. 20. Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy ¹	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
Köhne 2012	IID	n.d.	36 ośrodków	Austria, Belgia, Francja, Niemcy, Szwecja	panitumumab + FOLFIRI (podawany co 14 dni, PAN dożylnie w dawce 6mg/kg przez 60 minut (±15minut))	n.d.	dorośli pacjenci z mCRC	Amgen (Europe) GmbH
PLANET-TTD	IIA	<i>superiority</i>	15 ośrodków	Hiszpania	panitumumab + FOLFOX4 (podawany co 14 dni, PAN dożylnie w dawce 6mg/kg przez 30-90 minut (±15minut))	panitumumab + FOLFIRI (podawany co 14 dni, PAN dożylnie w dawce 6mg/kg przez 30-90 minut (±15minut))	dorośli pacjenci z KRAS WT mCRC	Amgen S.A.
Geredeli 2018	– ^{††}	n.d.	1 ośrodek	Turcja	panitumumab + FOLFIRI (podawany co 14 dni, PAN w dawce 6mg/kg)	n.d.	dorośli pacjenci z KRAS WT oraz NRAS WT mCRC	n.d.
Degirmencioğlu 2019	– ^{††}	n.d.	18 ośrodków	Turcja	panitumumab + FOLFIRI	panitumumab + FOLFOX; cetuksymab + FOLFIRI; cetuksymab + FOLFOX; bewacyzumab + FOLFIRI; bewacyzumab + FOLFOX	pacjenci z KRAS WT mCRC	b.d.
Dawoud 2014	IIID	<i>superiority</i>	1 ośrodek	Zjednoczone Emiraty Arabskie	panitumumab + FOLFIRI (podawany co 14 dni, PAN dożylnie w dawce 6mg/kg przez 60 minut)	bewacyzumab + FOLFIRI	dorośli pacjenci z KRAS WT mCRC	b.d.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy†	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
CAPRI-GOIM	–††	n.d.	25 ośrodków	Włochy	cetuksymab + FOLFIRI	n.d.	dorośli pacjenci z KRAS WT przerzutowym gruczolakiem okrężnicy lub odbytnicy	Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC)
FIRE-3	IIA	<i>superiority</i>	116 ośrodków	Austria, Niemcy	cetuksymab + FOLFIRI	bewacyzumab + FOLFIRI	dorośli pacjenci z KRAS WT gruczolakiem okrężnicy lub odbytnicy w IV stadium zaawansowania	Merck KGaA
CRYSTAL	IIA	<i>superiority</i>	184 ośrodki	b.d.	cetuksymab + FOLFIRI	FOLFIRI	pacjenci z KRAS WT mCRC	Merck (Darmstadt)
Ocivirk 2010	IIA	<i>superiority</i>	28 ośrodków	13 krajów	cetuksymab + FOLFOX6	cetuksymab + FOLFIRI	pacjenci z mCRC	b.d.
Dermatux	IID	n.d.	20 ośrodków	b.d.	cetuksymab + FOLFIRI	n.d.	pacjenci z KRAS WT mCRC	Merck KGaA

* Wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT 2016],

† testowanie hipotezy: *superiority / non-inferiority / equivalence*,

†† w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa.

b.d. – brak danych; KRAS – gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza; mCRC – rak jelita grubego z przerzutami; n.d. – nie dotyczy; PAN – panitumumab; USA – Stany Zjednoczone (ang. *United States of America*); WT – typ dziki.

6.7.2 Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg. Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu FIRE-3 oceniono na niskie, natomiast w pozostałych badaniach oceniane ryzyko określono jako wysokie ze względu na brak zaślepienia pacjentów, badaczy i oceny efektów (por. Tab. 21).

Tab. 21. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT.

Badanie	PLANET-TTD	FIRE-3	CRYSTAL	Ocvirk 2010
Randomizacja	niskie	niskie	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	wysokie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie	niskie	wysokie	wysokie
Zaślepienie oceny efektów	wysokie	niskie	wysokie	wysokie
Niekompletne dane zaadresowane	niskie	niskie	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	wysokie	niskie	wysokie	wysokie

Jakość badania eksperymentalnego bez randomizacji – Dawoud 2014 – oceniono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w skali NOS na 9 punktów. Natomiast jakość retrospektywnego badania Degirmencioglu 2019 oceniono na 8 punktów (por. Tab. 22).

Tab. 22. Ocena jakości badania bez randomizacji za pomocą kwestionariusza NOS.

Pytanie	Dawoud 2014	Degirmencioglu 2019
Dobór pacjentów		
Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik.	w sposób właściwy reprezentuje średni wiek, umiejscowienie pierwotnego guza oraz liczbę i umiejscowienie miejsc objętych chorobą w populacji – 1 pkt	w sposób właściwy reprezentuje średni wiek, umiejscowienie pierwotnego guza w populacji – 1 pkt
Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik.	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji – 1 pkt	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji – 1 pkt
W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	wiarygodna dokumentacja – 1 pkt	wiarygodna dokumentacja – 1 pkt
Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania.	tak – 1 pkt	tak – 1 pkt
Czynniki zakłócające		
Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających – 2 pkt	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających – 2 pkt

Pytanie	Dawo ud 2014	Degirmencioglu 2019
grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?		
Ocena efektów zdrowotnych		
Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby – 1 pkt	tak, niezależna ocena – 1 pkt
Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	tak – 1 pkt	nie – 0 pkt*
Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	tak – 1 pkt	tak – 1 pkt
Łącznie (maks. 9 pkt)	9 pkt	8 pkt

* brak informacji o okresie obserwacji, czas obserwacji pacjentów przyjmujących PAN+FOLFIRI był krótszy niż czas obserwacji w pozostałych grupach pacjentów.

Jakość badań jednoramiennych oceniono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w skali NICE: dla badania Geredeli 2018 na 5 punktów, natomiast dla pozostałych badań na 7 punktów (por. Tab. 23).

Tab. 23. Ocena jakości badań jednoramiennych wg NICE.

Pytanie	Köhne 2012	Geredeli 2018	CAPRI-GOIM	Dematux
Czy badanie zostało przeprowadzone w więcej niż jednym centrum?	TAK	NIE	TAK	TAK
Czy precyzyjnie opisano cel badania?	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy precyzyjnie zdefiniowano kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku)?	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy precyzyjnie zdefiniowano raportowane punkty końcowe?	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy dane zbierano prospektywnie?	TAK	NIE	TAK	TAK
Czy wyraźnie opisano, że pacjenci byli rekrutowani do badania kolejno?	NIE	NIE	NIE	NIE
Czy dokładnie opisano główne wyniki badania?	TAK	TAK	TAK	TAK
Czy sklasyfikowano poszczególne punkty końcowe (np. jako stopień zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki testu, charakterystyka pacjentów)?	TAK	TAK	TAK	TAK
ŁĄCZNE (maks. 8 pkt)	7 pkt	5 pkt	7 pkt	7 pkt

6.7.3 Analiza heterogeniczności badań

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy ilościowej należy określić stopień oraz przyczyny niejednorodności wyników badań. Ocena heterogeniczności oraz dalsze postępowanie powinno zostać przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration. Dodatkowo należy ocenić heterogeniczność meto-

dyczną oraz kliniczną badań włączonych do analizy oraz określić, czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione. W przypadku niniejszej analizy analiza heterogeniczności dotyczy badań wykorzystanych do przeprowadzenia metaanaliz oraz badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównań pośrednich.

Zgodnie z wytycznymi [Cochrane Collaboration] wyróżnia się trzy rodzaje heterogeniczności ze względu na źródło niejednorodności:

- heterogeniczność kliniczna – zmienność związana z uczestnikami badania, interwencją oraz badanymi punktami końcowymi;
- heterogeniczność metodyczna – zmienność związana z projektem badania i ryzykiem błędu;
- heterogeniczność statystyczna – zmienność w wynikach leczenia w różnych badaniach.

Heterogeniczność statystyczna stanowi konsekwencje zmienności klinicznej lub metodologicznej i objawia się obserwowaniem większego zróżnicowania efektu interwencji niż wynikałoby to z wyłącznie błędu losowego. Zmienność kliniczna prowadzi do heterogeniczności statystycznej, jeśli na efekt interwencji mają wpływ czynniki różniące się pomiędzy badaniami, w szczególności konkretne interwencje lub charakterystyka pacjentów [Cochrane Collaboration].

W przypadku zmienności metodycznej należy oczekiwać różnic pomiędzy badaniami w zakresie czynników metodycznych, takich jak zaślepienie badania czy utajnienie alokacji pacjentów do poszczególnych terapii. Różnice w definicji oraz sposobie pomiaru poszczególnych punktów końcowych mogą prowadzić do występowania różnic w obserwowanych efektach. Znaczące zróżnicowanie statystyczne wynikające ze zmienności metodycznej lub różnic w ocenianych wynikach wskazują, że badania nie szacują tej samej ilości, ale niekoniecznie sugerują, że rzeczywisty efekt interwencji jest różny. W szczególności, heterogeniczność statystyczna związana wyłącznie ze zmiennością metodyczną wskazywałaby na różnice w stopniu ryzyka błędu pomiędzy badaniami. Dowody empiryczne wskazują, że niektóre aspekty projektu badania mogą czasami wpływać na wyniki z badań klinicznych.

Na podstawie przeprowadzonej analizy badań pierwotnych włączonych do przeglądu (rozdz. 10.3) możliwe było zestawienie najważniejszych różnic między badaniami. Przedstawiono je w poniższych rozdziałach (rozdz. 6.7.3.1 i 6.7.3.2).

6.7.3.1 Heterogeniczność kliniczna

Między włączonymi badaniami zidentyfikowano różnice kliniczne, które mogą prowadzić do wystąpienia heterogeniczności klinicznej. Szczegóły dotyczące badań opisano w rozdz. 10.3. Poniżej zestawiono najważniejsze informacje.

Włączone badania różniły się pod względem wielkości – zarówno liczebności populacji, jak i liczby ośrodków, w których były przeprowadzane. Badanie CAPRIGOIM, FIRE-3, CRUSTAL oraz Degirmencioglu 2019 były najliczniejszymi wśród badań zakwalifikowanych do niniejszej analizy, do każdego z nich włączono ok. 200 pacjentów. Mniej licznymi badaniami, do których włączono około 60 pacjentów, były badania takie jak: Köhne 2012, Geredeli 2018 i Dermatux.

W pozostałych badaniach włączono poniżej 40 pacjentów, najmniej licznym badaniem było badanie Dawoud 2014 (obejmujące 22 pacjentów).

W każdym z badań udział wzięli chorzy na mCRC, którzy nie byli uprzednio leczeni z powodu choroby rozlanej. We wszystkich badaniach wzięli udział chorzy bez mutacji w genie KRAS (wyjątek stanowiło badanie CAPRI-GOIM, na podstawie którego analizowano wyniki jedynie dla chorych RAS WT), a dodatkowo w badaniach Köhne 2012, FIRE-3, CRYSTAL oraz PLANET-TTD przedstawiono także wyniki dla populacji RAS WT.

Panitumumab podawany był dożylnie w dawce 6 mg/kg co 14 dni. Z kolei cetuksymab podawano podczas infuzji dożylnej w dawce początkowej 400 mg/m² pc., a następnie co tydzień w dawce 250 mg/m² pc. We wszystkich analizowanych badaniach po podaniu panitumumabu lub cetuksymabu chorzy stosowali schemat FOLFIRI (irynotekan, leukoworyna, fluorouracyl).

W zakresie punktów końcowych, które zdecydowano się uwzględnić w porównaniach pośrednich, nie zidentyfikowano różnic w definicjach.

6.7.3.2 Heterogeniczność metodyczna

Między włączonymi badaniami zidentyfikowano różnice metodyczne, które mogą prowadzić do wystąpienia heterogeniczności. Szczegóły dotyczące badań opisano w rozdz. 10.3. Poniżej zestawiono najważniejsze informacje.

Większość badań włączonych do niniejszej analizy było randomizowanymi badaniami klinicznymi (rodzaj badania IIA wg. klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT). Włączono również dwa badania jednoramienne (Köhne 2012 oraz Dermatux), jak również dwa retrospektywne badania obserwacyjne z grupą kontrolną – Dawoud 2014 oraz Degirmencioglu 2019 (badania te posłużyły do oceny efektywności praktycznej analizowanej interwencji). Natomiast dla badania CAPRI-GOIM (badanie prospektywne, jednoramienne, wielośrodkowe, otwarte) oraz badania Geredeli 2018 (badanie retrospektywne, jednoramienne) nie była możliwa ocena ich rodzaju zgodnie z klasyfikacją AOTMiT, gdyż nie uwzględniono w niej tego rodzaju badań.

Okres obserwacji w badaniach był zróżnicowany. W badaniach Dawoud 2014, FIRE-3, CRYSTAL, PLANET-TTD i Geredeli 2018 okres obserwacji przedstawiono jako medianę i wynosił on odpowiednio 104 tyg., 143 tyg., 130 tyg./203 tyg. (w zależności od publikacji do badania CRYSTAL), 132 tyg. oraz 75,5 tyg. W badaniu Köhne 2012 podano średnią okresu obserwacji, która wynosiła 39,5 tygodnia, natomiast w badaniu Ocvirk 2010 przedstawiono jedynie medianę okresu leczenia (24,5 tyg.), podobnie jak w badaniu CAPRI-GOIM, w którym mediana okresu leczenia wyniosła 26 tygodni. Natomiast w badaniach Dermatux oraz Degirmencioglu 2019 nie podano dokładnych informacji na temat okresu obserwacji czy leczenia pacjentów (Dermatux – badanie w toku, rozpoczęto go w pierwszym kwartale 2011 r., rekrutację zakończono w trzecim kwartale 2013 r., a zakończenie badania planowano na trzeci kwartał 2017 r.).

Jak już wspomniano wyżej, badania różniły się wielkością – szczególnie badania Dawoud 2014, Ocvirk 2010 oraz PLANET-TTD, które zostały przeprowadzone na populacji poniżej 40 pacjentów.

Badania uwzględnione w niniejszej analizie były heterogeniczne pod względem charakterystyki demograficznej. Trzy badania (Geredeli 2018, Dawoud 2014 oraz Degirmencioglu 2019)

przeprowadzono w populacji pojedynczych krajów azjatyckich (Turcja, Zjednoczone Emiraty Arabskie).

Wszystkie badania włączone do niniejszej analizy (w których możliwa była ocena rodzaju testowanej hipotezy) były badaniami typu *superiority*.

Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu FIRE-3 oceniono na niskie, natomiast w pozostałych badaniach oceniane ryzyko określono jako wysokie ze względu na brak zaślepienia pacjentów, badaczy i oceny efektów. Jakość badania eksperymentalnego bez randomizacji – Dawoud 2014 – oceniono w skali NOS na 9 punktów, natomiast badania retrospektywnego Degimencioglu 2019 na 8 punktów. Jakość badań jednoramiennych oceniono w skali NICE: dla badania Geredeli 2018 na 5 punktów, natomiast dla pozostałych badań na 7 punktów (Köhne 2012, CAPRI-GOIM, Dawoud 2014).

6.7.3.3 Podsumowanie

W badaniach włączonych do niniejszej analizy zidentyfikowano następujące różnice kliniczne oraz metodologiczne w zakresie:

- typów badań,
- wielkości badania – liczebność populacji oraz liczba ośrodków przeprowadzających badanie,
- czasu obserwacji.

6.7.4 Punkty końcowe

W analizie skuteczności i profilu bezpieczeństwa uwzględniono wszystkie punkty końcowe oceniane w badaniach dla PAN+FOLFIRI, dotyczące populacji RAS WT. W przypadku badań oceniających CET+FOLFIRI analizowano kategorie punktów końcowych dotyczących skuteczności zbieżne z punktami końcowymi pochodzącymi z badań oceniających PAN+FOLFIRI. W przypadku analizy profilu bezpieczeństwa analizowano wszystkie punkty końcowe, w celu jak najszerszej oceny.

W przypadku populacji KRAS WT oceniano punkty końcowe, których nie odnaleziono dla populacji docelowej (RAS WT) w badaniach dla PAN+FOLFIRI oraz zbieżne z nimi punkty końcowe z badań dla CET+FOLFIRI.

W ocenie skuteczności analizowano następujące kategorie punktów końcowych w populacji RAS WT:

- przeżycie całkowite;
- progresja choroby;
- odpowiedź na leczenie;
- resekcja.

Z kolei w ocenie skuteczności w populacji KRAS WT analizowano następujące kategorie:

- jakość życia;
- hospitalizacja;

- przeżycie całkowite;
- progresja choroby;
- remisja;
- odpowiedź na leczenie;
- resekcja.

Ocena profili bezpieczeństwa opierała się natomiast na analizie częstości występowania zdarzeń niepożądanych, w podziale na zdarzenia ogółem oraz te o nasileniu 3. bądź 4. stopnia. W części badań analizowano także czas do ich wystąpienia i czas ich trwania.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (por. Tab. 24).

Tab. 24. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.

Punkt końcowy	PAN+FOLFIRI				PAN/CET+FOLFIRI	CET+FOLFIRI				
	Dawoud 2014	Köhne 2012	PLANET-TTD	Gerdeli 2018	Degirmencioglu 2019	CAPRI-GOIM	FIRE-3	CRYSTAL	Ocivirk 2010	Dermatux
Populacja RAS WT										
Przeżycie całkowite	Nie oceniano	Nie oceniano	132 tyg.* (mediana)	Brak danych	Nie oceniano	Nie oceniano	143 tyg. (mediana)	203 tyg. (mediana)	Nie oceniano	Nie oceniano
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	Nie oceniano	39,5 tyg. (średnia)	132 tyg.* (mediana)	75,5 tyg.† (mediana)	Nie oceniano	26 tyg. (mediana leczenia CET+FOLFIRI)	143 tyg. (mediana)	203 tyg. (mediana)	Nie oceniano	Nie oceniano
Czas do wystąpienia progresji	Nie oceniano	39,5 tyg. (średnia)	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST	104 tyg. (mediana)	39,5 tyg. (średnia)	132 tyg.* (mediana)	75,5 tyg.† (mediana)	Nie oceniano	26 tyg. (mediana leczenia CET+FOLFIRI)	143 tyg. (mediana)	203 tyg. (mediana)	Nie oceniano	Nie oceniano
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	Nie oceniano	39,5 tyg. (średnia)	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Częstość przeprowadzania resekcji	Nie oceniano	39,5 tyg. (średnia)	132 tyg.* (mediana)	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Profil bezpieczeństwa	Nie oceniano	39,5 tyg. (średnia)	132 tyg.* (mediana)	Brak danych	Nie oceniano	26 tyg. (mediana leczenia)	143 tyg. (mediana)	130 tyg. (mediana),	Nie oceniano	Nie oceniano

Punkt końcowy	PAN+FOLFIRI				PAN/CET+FOLFIRI	CET+FOLFIRI				
	Dawoud 2014	Köhne 2012	PLANET-TTD	Gerdeli 2018	Degirmencioglu 2019	CAPRI-GOIM	FIRE-3	CRYSTAL	Ocivirk 2010	Dermatux
						CET+FOLFIRI)		203 tyg. (mediana)		
Populacja KRAS WT										
Wyniki w skalach oceniających jakość życia	Nie oceniano	8 tyg., 16 tyg., 24 tyg., 32 tyg., 48 tyg. i 26,4 tyg. (średnia czasu leczenia) + 8 tyg. po zakończeniu leczenia	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	8 tyg., 16 tyg., 24 tyg., 32 tyg. i 40 tyg.	Nie oceniano	Nie oceniano
Jakość życia w zależności od stopnia nasilenia zaburzeń skóry	Nie oceniano	26,4 tyg. (średnia czasu leczenia) + 8 tyg. po zakończeniu leczenia	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Częstość hospitalizacji	Nie oceniano	39,5 tyg. (średnia)	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Przeżycie całkowite	Nie oceniano	Nie oceniano	132 tyg.* (mediana)	Nie oceniano	Brak danych	Nie oceniano	Nie oceniano	203 tyg. (mediana)	24,5 tyg. (mediana leczenia CET)	Brak danych

Punkt końcowy	PAN+FOLFIRI				PAN/CET + FOLFIRI	CET+FOLFIRI				
	Dawoud 2014	Köhne 2012	PLANET-TTD	Gerdeli 2018	Degirmencioglu 2019	CAPRI-GOIM	FIRE-3	CRYSTAL	Ocivirk 2010	Dermatux
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	Nie oceniano	Nie oceniano	132 tyg.* (mediana)	Nie oceniano	Brak danych	Nie oceniano	Nie oceniano	203 tyg. (mediana)	24,5 tyg. (mediana leczenia CET)	Brak danych
Częstość występowania progresji choroby lub zgonu	Nie oceniano	39,5 tyg. (średnia)	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	143 tyg. (mediana)	130 tyg. (mediana), 203 tyg. (mediana)	24,5 tyg. (mediana leczenia CET)	Nie oceniano
Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia	104 tyg. (mediana)	39,5 tyg. (średnia)	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Czas do wystąpienia oraz czas trwania remisji	104 tyg. (mediana)	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST	Nie oceniano	39,5 tyg. (średnia)	132 tyg.* (mediana)	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	203 tyg. (mediana)	24,5 tyg. (mediana leczenia CET)	Nie oceniano
Częstość przeprowadzania resekcji guza lub przerzutów	Nie oceniano	39,5 tyg. (średnia)	132 tyg.* (mediana)	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	143 tyg. (mediana)	203 tyg. (mediana)	Nie oceniano	Nie oceniano
Profil bezpieczeństwa	104 tyg. (mediana)	39,5 tyg. (średnia)		Nie oceniano	Brak danych	Nie oceniano	143 tyg. (mediana)	130 tyg. (mediana),	24,5 tyg. (mediana)	

Punkt końcowy	PAN+FOLFIRI				PAN/CET +FOLFIRI	CET+FOLFIRI				
	Dawoud 2014	Köhne 2012	PLANET-TTD	Gerdeli 2018	Degirmencioglu 2019	CAPRI-GOIM	FIRE-3	CRYSTAL	Ocvirk 2010	Dermatux
								203 tyg. (mediana)	leczenia CET)	

* mediana czasu obserwacji: 33 miesiące,

† mediana czasu obserwacji: 18,9 miesiąca.

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; PAN – panitumumab.

6.8 Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz komparatora oceniono na podstawie zestawienia danych z różnych badań o różnych okresach obserwacji. W takiej sytuacji nie jest możliwe wykonanie żadnych obliczeń i stwierdzenie istotności statystycznej różnic w wynikach. Danych z różnych badań nie należy ze sobą bezpośrednio porównywać, a zestawienie wyników ma charakter bardziej poglądowy.

W ramach analizy porównawczej wyników z badań jednoramiennych (oraz pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną) wyniki o charakterze dychotomicznym (np. częstość hospitalizacji) przedstawiano jako liczby chorych, u których wystąpiło zdarzenie wraz z odpowiednimi odsetkami. Dla zmiennych o charakterze ciągłym (np. wynik w skali QLC-C30) dane przedstawiono jako średnią i odchylenie standardowe (SD, ang. *standard deviation*) bądź medianę i przedział ufności (CI, ang. *confidence interval*).

6.9 Ocena skuteczności panitumumabu + FOLFIRI w porównaniu z cetuksymabem + FOLFIRI w populacji RAS WT

Ocena skuteczności schematu panitumumab+FOLFIRI w porównaniu ze schematem cetuksymab+FOLFIRI u chorych w populacji RAS WT została wykonana na podstawie sześciu badań.

Do badań oceniających PAN+FOLFIRI należą:

- badanie eksperymentalne Köhne 2012 (wraz z publikacją pełnotekstową Karthaus 2016);
- badanie eksperymentalne PLANET-TTD (publikacja Carrato 2017);
- badanie jednoramienne, retrospektywne Geredeli 2018.

Do badań oceniających CET+FOLFIRI należą:

- badanie jednoramienne, prospektywne CAPRI-GOIM (publikacja Ciardiello 2014);
- badanie eksperymentalne FIRE-3 (publikacja Heinemann 2014);
- badanie eksperymentalne CRYSTAL (Van Cutsem 2015).

Ocenę skuteczności PAN+FOLFIRI w porównaniu z CET+FOLFIRI przeprowadzono na podstawie następujących kategorii punktów końcowych:

- przeżycie całkowite;
- progresja choroby;
- odpowiedź na leczenie;
- resekcja.

W ramach analizy skuteczności uwzględniono wszystkie punkty końcowe oceniane w badaniach dla PAN+FOLFIRI (dotyczące populacji RAS WT). W przypadku badań oceniających

CET+FOLFIRI analizowano jedynie w kategorii punktów końcowych zbieżnej z punktami końcowymi pochodzącymi z badań oceniających PAN+FOLFIRI w tej samej populacji.

Szczegółowe zestawienie punktów końcowych wraz z okresami obserwacji przedstawiono w podrozdziale 6.7.3 (por. Tab. 24).

Należy podkreślić, że punkty końcowe oceniane we włączonych do analizy badaniach dotyczyły rozbieżnych okresów obserwacji, dlatego przedstawione zestawienie wyników ma bardziej charakter poglądowy niż porównawczy. Jedynie w przypadku czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, dla którego wyniki zostały podane w postaci mediany, można dokonać porównania tych wyników, jednak jego wiarygodność jest umiarkowana ze względu na fakt, że dane pochodzą z różnych badań klinicznych.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.9.1 Przeżycie całkowite

Mediana przeżycia całkowitego w badaniach oceniających schemat PAN+FOLFIRI wyniosła 49 miesięcy (badanie PLANET-TTD) oraz 26 miesięcy (badanie Geredeli 2018), natomiast w badaniu Degirmencioglu 2019 nie osiągnięto niniejszego punktu końcowego w czasie obserwacji. Zbliżoną medianę OS odnotowano także u chorych leczonych schematem CET+FOLFIRI (do 48,2 miesiąca). Można zatem przypuszczać, że skuteczność PAN oraz CET w skojarzeniu z FOLFIRI jest porównywalna w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego (ponieważ wynik przedstawiony jest w postaci mediany, różnice w okresie obserwacji nie mają większego znaczenia). Należy jednak zaznaczyć, że wyniki pochodzą z różnych badań klinicznych, a więc wiarygodność takiego porównania jest umiarkowana.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tab. 25. Przeżycie całkowite.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Mediana (95% CI), mies.	N
PLANET-TTD (Carrato 2017)	PAN+FOLFIRI	Mediana: 132 tyg.*	49 (31; 56)	26
Geredeli 2018		b.d.	26 (23,1; 29,1)	64
Degirmencioglu 2019		b.d.	–†	11
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	33,1 (24,5; 39,4)	171
CRYSTAL (Van Cutsem 2015)		Mediana: 203 tyg.	28,4 (24,7; 31,6)	178
Degirmencioglu 2019		b.d.	48,2 (40,0; 56,3)	62

* mediana czasu obserwacji: 33 miesiące.

† nie zaobserwowano niniejszego punktu końcowego; prawdopodobnie z powodu krótszego czasu obserwacji pacjentów stosujących PAN+FOLFIRI.

b.d. – brak danych; CET – cetuksymab; CI – przedział ufności; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.9.2 Progresja choroby

6.9.2.1 Czas przeżycia wolny od progresji choroby

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła od 11,2 do 31,4 miesiąca w zależności od badania oceniającego schemat PAN+FOLFIRI. Niższą medianę PFS odnotowano u chorych leczonych schematem CET+FOLFIRI (do 18,0 miesięcy). Można zatem przypuszczać, że skuteczność PAN+FOLFIRI w porównaniu z CET w skojarzeniu z FOLFIRI jest wyższa w zakresie wydłużenia czasu do progresji choroby (ponieważ wynik przedstawiony jest w postaci mediany, różnice w okresie obserwacji nie mają większego znaczenia). Należy jednak zaznaczyć, że wyniki pochodzą z różnych badań klinicznych, a więc wiarygodność takiego porównania jest umiarkowana.

W poniższej tabeli znajduje się szczegółowe zestawienie danych.

Tab. 26. Czas przeżycia wolny od progresji choroby.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Mediana (95% CI), mies.	N
Köhne 2012 (Karthaus 2016)	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	11,2 (7,6; 14,8)	69
PLANET-TTD (Carrato 2017)		Mediana: 132 tyg.*	15 (7; 19)	26
Geredeli 2018		Mediana: 75,5 tyg.†	13 (9,6; 16,4)	64
Degirmencioglu 2019		b.d.	31,4 (17,5; 45,3)	11
CAPRI-GOIM (Ciardiello 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 26 tyg.	11,1 (9,2; 12,8)	124
FIRE-3 (Heinemann 2014)		Mediana: 143 tyg.	10,4 (9,5; 12,2)	171
CRYSTAL (Van Cutsem 2015)		Mediana: 203 tyg.	11,4 (10,0; 14,6)	178
Degirmencioglu 2019		b.d.	11,4 (9,5; 14,6)	166 ^{††}
		b.d.	18,0 (11,7; 24,3)	62

* mediana czasu obserwacji: 33 miesiące,

† mediana czasu obserwacji: 18,9 miesiąca,

†† dane dla chorych, u których dopuszczalnym progiem mutacji był 0,1%.

b.d. – brak danych; CET – cetuksymab; CI – przedział ufności; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.9.2.2 Czas do wystąpienia progresji

Mediana czasu do wystąpienia progresji u chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI wyniosła 13,2 miesiąca. Ze względu na brak analogicznego punktu końcowego w badaniach dla CET, nie było możliwe zestawienie poniższego wyniku z wartością określoną dla CET.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tab. 27. Czas do wystąpienia progresji.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Mediana (95% CI), mies.	N
Köhne 2012 (Karthaus 2016)	PAN+FOLFIRI	Średnia 39,5 tyg.	13,2 (7,8; 17,0)	69

CI – przedział ufności; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.9.3 Odpowiedź na leczenie

6.9.3.1 Częstość wystąpienia odpowiedzi na leczenie

Kontrolę choroby (odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, stabilizacja choroby) u chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI odnotowano u bardzo wysokiego odsetka chorych (91,2%). U chorych leczonych schematem CET+FOLFIRI odnotowano zbliżone wyniki (90,3-93,4%). Odpowiedź obiektywna (definiowana jako odpowiedź całkowita lub częściowa) wystąpiła u 58,8% i u 73,1% chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI (odpowiednio w badaniu Köhne 2012 i w badaniu PLANET-TTD) oraz u porównywalnego odsetka chorych leczonych schematem CET+FOLFIRI (62,1-66,3%).

Odpowiedź całkowitą zaobserwowano u 2,9% i u 4,7% chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI (odpowiednio w badaniu Köhne 2012 i w badaniu Geredeli 2018). Dla porównania, u chorych stosujących schemat CET+FOLFIRI odpowiedź całkowita wystąpiła u od ok. 1,1% do 6,5% chorych. Odpowiedź częściową w grupach PAN+FOLFIRI odnotowano u 55,9% i u 78,1% chorych (odpowiednio w badaniu Köhne 2012 i w badaniu Geredeli 2018) oraz u porównywalnego odsetka chorych w grupach CET+FOLFIRI (od 55,6% do 65,2% chorych).

U chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI stabilizacja choroby wystąpiła u 7,8% i u 32,4% chorych (odpowiednio w badaniu Geredeli 2018 i w badaniu Köhne 2012), natomiast w grupie CET+FOLFIRI u 15,2 do 28,3% chorych.

Progresję choroby odnotowano u 7,4% i u 9,4% chorych w grupach PAN+FOLFIRI (odpowiednio w badaniu Köhne 2012 i w badaniu Geredeli 2018) oraz u od 3,6 do 9,7% chorych w grupach CET+FOLFIRI.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe zestawienie danych.

Tab. 28. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	n (%)	N
Kontrola choroby				
Köhne 2012 (Karthaus 2016)	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	62 (91,2%)	68
CAPRI-GOIM (Ciardiello 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 26 tyg.	112 (90,3%)	124
CRYSTAL (Van Cutsem 2015)		Mediana: 203 tyg.	166 (93,3%) 155 (93,4%)	178 166*

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	n (%)	N
Odpowiedź o biektywna				
Köhne 2012 (Karthaus 2016)	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	40 (58,8%)	68
PLANET-TTD (Carrato 2017)		Mediana: 132 tyg. [†]	19 (73,1%)	26
CAPRI-GOIM (Ciardiello 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 26 tyg.	77 (62,1%)	124
FIRE-3 (Heinemann 2014)		Mediana: 143 tyg.	112 (65,5%)	171
CRYSTAL (Van Cutsem 2015)		Mediana: 203 tyg.	118 (66,3%) 108 (65,1%)	178 166*
Odpowiedź całkowita				
Köhne 2012 (Karthaus 2016)	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	2 (2,9%)	68
Geredeli 2018		b.d.	3 (4,7%)	64
CAPRI-GOIM (Ciardiello 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 26 tyg.	8 (6,5%)	124
FIRE-3 (Heinemann 2014)		Mediana: 143 tyg.	9 (5,3%)	171
CRYSTAL (Van Cutsem 2015)		Mediana: 203 tyg.	2 (1,1%) 2 (1,2%)	178 166*
Odpowiedź częściowa				
Köhne 2012 (Karthaus 2016)	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	38 (55,9%)	68
Geredeli 2018		b.d.	50 (78,1%)	64
CAPRI-GOIM (Ciardiello 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 26 tyg.	69 (55,6%)	124
FIRE-3 (Heinemann 2014)		Mediana: 143 tyg.	103 (60,2%)	171
CRYSTAL (Van Cutsem 2015)		Mediana: 203 tyg.	116 (65,2%) 106 (63,9%)	178 166*
Stabilizacja choroby				
Köhne 2012 (Karthaus 2016)	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	22 (32,4%)	68
Geredeli 2018		b.d.	5 (7,8%)	64
CAPRI-GOIM (Ciardiello 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 26 tyg.	35 (28,2%)	124
FIRE-3 (Heinemann 2014)		Mediana: 143 tyg.	26 (15,2%)	171
CRYSTAL (Van Cutsem 2015)		Mediana: 203 tyg.	48 (27,0%) 47 (28,3%)	178 166*
Progresja choroby				
Köhne 2012 (Karthaus 2016)	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	5 (7,4%)	68

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	n (%)	N
Geredeli 2018		b.d.	6 (9,4%)	64
CAPRI-GOIM (Ciardiello 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 26 tyg.	12 (9,7%)	124
FIRE-3 (Heinemann 2014)		Mediana: 143 tyg.	10 (5,8%)	171
CRYSTAL (Van Cutsem 2015)		Mediana: 203 tyg.	7 (3,9%) 6 (3,6%)	178 166*

* dane dla chorych, u których dopuszczalnym progmem mutacji był 0,1%,

† mediana czasu obserwacji: 33 miesiące.

b.d. – brak danych; CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.9.3.2 Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 13 miesięcy u chorych stosujących schemat PAN+FOLFIRI. Ze względu na brak analogicznego punktu końcowego w badaniach dla CET, nie było możliwe zestawienie poniższego wyniku z wartością określoną dla CET.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 29. Czas trwania odpowiedzi na leczenie.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Mediana (95% CI), mies.	N
Köhne 2012 (Karthaus 2016)	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	13,0 (9,3; 15,7)	40

CI – przedział ufności; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.9.4 Resekcja

Przeprowadzenie resekcji możliwe było u 13% chorych leczonych PAN+FOLFIRI w horyzoncie 39,5 tygodnia oraz u 53,8% chorych leczonych PAN+FOLFIRI w horyzoncie 132 tygodni, natomiast resekcję całkowitą przeprowadzono u 5,8% chorych stosujących ten schemat przez 39,5 tygodnia.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 30. Częstość przeprowadzenia resekcji.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	n (%)	N
Resekcja				
Köhne 2012 (Karthaus 2016)	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	9 (13,0%)	69
PLANET-TTD (Carrato 2017)		Mediana: 132 tyg.*	14 (53,8%)	26

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	n (%)	N
Resekcja całkowita				
Köhne 2012 (Karthaus 2016)	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	4 (5,8%)	69

* mediana czasu obserwacji: 33 miesiące,
 FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.10 Ocena skuteczności panitumumabu + FOLFIRI w porównaniu z cetuksymabem + FOLFIRI w populacji KRAS WT

Ocena skuteczności schematu panitumumab+FOLFIRI w porównaniu ze schematem cetuksymab+FOLFIRI została wykonana na podstawie 5 badań (8 publikacji).

Do badań oceniających PAN+FOLFIRI należą:

- badanie retrospektywne Dawoud 2014;
- badanie eksperymentalne Köhne 2012 (wraz z publikacją Thaler 2012);
- badanie eksperymentalne PLANET-TTD (publikacja Carrato 2017).

Do badań oceniających CET+FOLFIRI należą:

- badanie eksperymentalne FIRE-3 (publikacja Heinemann 2014);
- badanie eksperymentalne CRYSTAL (publikacje Lang 2013, Van Cutsem 2011, Van Cutsem 2009);
- badanie eksperymentalne Ocvirk 2010;
- badanie jednoramienne Dermatux.

Ocenę skuteczności PAN+FOLFIRI w porównaniu z CET+FOLFIRI przeprowadzono na podstawie następujących kategorii punktów końcowych:

- jakość życia;
- hospitalizacja;
- progresja choroby;
- remisja;
- odpowiedź na leczenie;
- resekcja.

W ramach analizy skuteczności uwzględniono punkty końcowe oceniane w badaniach dla PAN+FOLFIRI (dotyczące populacji KRAS WT), których nie odnaleziono dla populacji docelowej (RAS WT). W przypadku badań oceniających CET+FOLFIRI analizowano jedynie kategorie punktów końcowych zbieżne z punktami końcowymi pochodzącymi z badań oceniających PAN+FOLFIRI dla populacji KRAS WT.

Szczegółowe zestawienie punktów końcowych wraz z okresami obserwacji przedstawiono w podrozdziale 6.7.3 (por. Tab. 24).

Należy podkreślić, że punkty końcowe oceniane we włączonych do analizy badaniach dotyczyły rozbieżnych okresów obserwacji, a dodatkowo do analizy skuteczności PAN+FOLFIRI włączono badanie retrospektywne (Dawoud 2014) odbiegające metodyką od pozostałych analizowanych badań (badania eksperymentalne). Przedstawione zestawienie wyników ma zatem bardziej charakter poglądowy niż porównawczy, tym bardziej, że nie dotyczy w pełni populacji docelowej.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.10.1 Jakość życia

6.10.1.1 Wyniki w skalach oceniających jakość życia

W każdym z analizowanych punktów czasowych wynik w skali EuroQol EQ-5D (stan z drowia) u chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI był wyższy od wyniku odnotowanego na początku badania. Oznacza to, że leczenie tym schematem wpłynęło na poprawę stanu zdrowia ocenianego w skali EuroQol EQ-5D. Poprawę odnotowano także w przypadku poszczególnych punktach w skali (tj. wynik ogółem, sprawność ruchowa, samoopieka, codzienne czynności, ból/dyskomfort). Wyjątek stanowiła jedna podskala, tj. niepokój/depresja, w której odnotowano nieznaczny spadek wyniku.

Poprawie uległ także wynik w skali QLQ-C30 (wynik ogółem) u chorych leczonych zarówno schematem PAN+FOLFIRI, jak i CET+FOLFIRI. W ramach poszczególnych punktów w skali QLQ-C30 u chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI poprawę odnotowano w zakresie funkcjonowania w rolach, funkcjonowania poznawczego, bezsenności, zmniejszenia łaknienia, zaparcie, biegunki oraz wpływu finansowego. Poprawę odnotowano także w przypadku funkcjonowania społecznego u chorych leczonych CET+FOLFIRI.

Zgodnie z informacją podaną przez autorów badania Köhne 2012 (publikacja Thaler 2012) nie odnotowano istotnych klinicznie różnic w ramach podskali QLQ-C30 oceniających funkcjonowanie oraz objawy. Również w podskali QLQ-C30 oceniającej duszność, bezsenność, zmniejszenie łaknienia, zaparcia, biegunka oraz wpływ finansowy odnotowano jedynie niewielkie zmiany.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

Tab. 31. Wyniki w skalach oceniających jakość życia.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Podskala	Wynik początkowy Średnia (SD)	Wynik końcowy Średnia (SD)	Zmiana wyniku (SD)	N
Wynik w skali EuroQol ED-5D – stan zdrowia							
Köhne 2012 (Thaler 2012)	PAN+FOLFIRI	8 tyg.	Ogółem – chorzy, u których odnotowano odpowiedź	0,81 (0,28)*	0,86 (b.d.)	0,05 (0,28)	b.d.^
		16 tyg.		0,81 (0,28)*	0,88 (b.d.)	0,07 (0,28)	b.d.^
		24 tyg.		0,81 (0,28)*	0,86 (b.d.)	0,05 (0,28)	b.d.^
		32 tyg.		0,81 (0,28)*	0,83 (b.d.)	0,02 (0,28)	b.d.^
		Średnia czasu leczenia (26,4 tyg.) + 8 tyg. po zakończeniu leczenia		0,81 (0,28)*	0,86 (b.d.)	0,05 (0,37)	b.d.^
		Ogółem	b.d.	b.d.	0,006 (0,21)**	35	
Wynik w skali EuroQol EQ-5D – podskale							
Köhne 2012 (Thaler 2012)	PAN+FOLFIRI	Średnia czasu leczenia (26,4 tyg.) + 8 tyg. po zakończeniu leczenia	Ogółem	b.d.	b.d.	0,9 (17,65)**	33
			Sprawność ruchowa	1,13 (0,34)	1,17 (0,38)	0,04 (b.d.)	76
			Samoopieka	1,05 (0,23)	1,14 (0,35)	0,09 (b.d.)	76
			Codzienne czynności	1,29 (0,56)	1,39 (0,60)	0,1 (b.d.)	76
			Ból/ dyskomfort	1,45 (0,58)	1,53 (0,56)	0,08 (b.d.)	76
			Niepokój/ depresja	1,26 (0,50)	1,25 (0,44)	-0,01 (b.d.)	76
Wynik w skali QLQ-C30 – wynik ogółem							
Köhne 2012 (Thaler 2012)	PAN+FOLFIRI	Średnia czasu leczenia (26,4 tyg.) + 8 tyg. po zakończeniu leczenia	Ogółem	b.d.	b.d.	1,96 (27,89)**	34
CRYSTAL (Lang 2013)	CET+FOLFIRI	8 tyg.	Ogółem	59,5 (b.d.)***	59,85 (b.d.)***	0,35 (b.d.)	227
		16 tyg.		59,5 (b.d.)***	62,46 (b.d.)***	2,96 (b.d.)	168
		24 tyg.		59,5 (b.d.)***	63,09 (b.d.)***	3,59 (b.d.)	149
		32 tyg.		59,5 (b.d.)***	61,75 (b.d.)***	2,25 (b.d.)	96

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Podskala	Wynik początkowy Średnia (SD)	Wynik końcowy Średnia (SD)	Zmiana wyniku (SD)	N
		40 tyg.		59,5 (b.d.)***	63,22 (b.d.)***	3,72 (b.d.)	82
Wynik w skali QLQ-C30 – funkcjonowanie							
Köhne 2012 (Thaler 2012)	PAN+FOLFIRI	48 tyg.	Funkcjonowanie fizyczne	71,7 (20,1)	71,3 (20,5)	-0,4 (b.d.)	76
		Średnia czasu leczenia (26,4 tyg.) + 8 tyg. po zakończeniu leczenia	Funkcjonowanie w rolach	26,1 (33,4)	30,0 (33,3)	3,9 (b.d.)	76
			Funkcjonowanie poznawcze	10,2 (17,7)	13,3 (19,7)	3,1 (b.d.)	76
			Funkcjonowanie emocjonalne	24,3 (23,1)	22,1 (20,0)	-2,2 (b.d.)	76
			Funkcjonowanie społeczne	25,8 (33,4)	25,7 (27,8)	-0,1 (b.d.)	76
CRYSTAL (Lang 2013)	CET+FOLFIRI	8 tyg.	Funkcjonowanie społeczne ^{^^^}	74,4 (b.d.)***	75,6 (b.d.)***	1,2 (b.d.)	226
		16 tyg.		74,4 (b.d.)***	75,0 (b.d.)***	0,6 (b.d.)	172
		24 tyg.		74,4 (b.d.)***	79,3 (b.d.)***	4,9 (b.d.)	151
		32 tyg.		74,4 (b.d.)***	78,2 (b.d.)***	3,8 (b.d.)	96
		40 tyg.		74,4 (b.d.)***	77,9 (b.d.)***	3,5 (b.d.)	83
Wynik w skali QLQ-C30 – objawy							
Köhne 2012 (Thaler 2012)	PAN+FOLFIRI	Średnia czasu leczenia (26,4 tyg.) + 8 tyg. po zakończeniu leczenia	Zmęczenie	29,0 (27,8)	31,9 (28,3)	2,9 (b.d.)	76
			Ból	19,1 (27,4)	22,9 (27,4)	3,8 (b.d.)	76
			Nudności/wymioty	3,3 (10,6)	7,6 (14,2)	4,3 (b.d.)	76
Wynik w skali QLQ-C30 – poszczególne punkty w skali							
Köhne 2012 (Thaler 2012)	PAN+FOLFIRI	Średnia czasu leczenia (26,4 tyg.) + 8 tyg. po zakończeniu leczenia	Duszność	17,1 (27,5)	21,0 (28,1)	3,9 (b/d)	76
			Bezsenność	29,8 (35,8)	23,8 (28,7)	-6,0 (b/d)	76
			Zmniejszenie łaknienia	18,9 (31,0)	15,2 (30,6)	-3,7 (b/d)	76

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Podskala	Wynik początkowy Średnia (SD)	Wynik końcowy Średnia (SD)	Zmiana wyniku (SD)	N
			Zaparcia	13,3 (23,2)	4,8 (14,3)	-8,5 (b/d)	76
			Biegunka	20,7 (30,6)	12,4 (23,0)	-8,3 (b/d)	76
			Wpływ finansowy	8,1 (20,5)	7,6 (18,2)	-0,5 (b/d)	76

* 0,72 (1,67) – wynik dla chorych, u których wystąpiła progresja,

** wartość SD odczytana z wykresów,

*** dane odczytane z wykresów,

^ zgodnie z danymi z publikacji Köhne 2012 odpowiedź całkowitą odnotowano u 2 chorych, odpowiedź częściową u 46 chorych, jednak w publikacji Thaler 2012 nie określono precyzyjnie, czy wyniki podane są dla takiej liczby chorych (tj. 48 chorych, u których uzyskano odpowiedź),

^^ wyniki podano dla 76 chorych, przy czym zaznaczono, że dla poszczególnych podskal liczebność grupy może się różnić,

^^^ przyczyna rozbieżności między wartościami początkowymi oraz w poszczególnych punktach pomiaru pochodzącymi z badań dla PAN+FOLFIRI i CET+FOLFIRI nie jest znana.

b.d. – brak danych; CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; N – liczba badanych; PAN – panitumumab; SD – odchylenie standardowe.

6.10.1.2 Jakość życia w zależności od stopnia nasilenia zaburzeń skóry

W badaniu Köhne 2012 (publikacja Thaler 2012) oceniano jakość życia w zależności od stopnia nasilenia zaburzeń skóry. Zarówno w przypadku chorych, u których nie odnotowano zaburzeń skóry lub wystąpiły one w 1. stopniu nasilenia, jak i chorych z tymi zaburzeniami w co najmniej 2. stopniu nasilenia, odnotowano niewielką poprawę stanu zdrowia w skali EuroQol EQ-5D. W przypadku wyniku ogółem w skali EuroQol EQ-5D wynik uległ poprawie u chorych, u których wystąpiły zaburzenia skóry w co najmniej 2. stopniu nasilenia. Pogorszenie wyniku zaobserwowano natomiast u chorych, u których zaburzenia skóry wystąpiły w 1. stopniu nasilenia lub wcale.

Należy podkreślić, że zgodnie z opinią autorów badania, chorzy, u których wystąpiły zaburzenia skóry w co najmniej 2. stopniu nasilenia częściej odpowiadali na leczenie niż chorzy, u których zaburzenia te odnotowano w 1. stopniu nasilenia lub w ogóle nie odnotowano zaburzeń skóry, co w znacznej mierze może przekładać się na jakość życia chorych.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe dane.

Tab. 32. Jakość życia w zależności od stopnia nasilenia zaburzeń skóry.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Stopień nasilenia zaburzeń skóry	Średnia (SD)*	N
Zmiana wyniku w skali EuroQol EQ-5D – stan zdrowia					
Köhne 2012 (Thaler 2012)	PAN+FOLFIRI	Średnia czasu leczenia (26,4 tyg.) + 8 tyg. po zakończeniu leczenia	0. lub 1.	0,03 (0,52)	76
			Co najmniej 2.	0,04 (0,26)	76
Zmiana wyniku w skali EuroQol EQ-5D – wynik ogółem					
Köhne 2012 (Thaler 2012)	PAN+FOLFIRI	Średnia czasu leczenia (26,4 tyg.) + 8 tyg. po zakończeniu leczenia	0. lub 1.	-2,4 (74,54)	76
			Co najmniej 2.	4,2 (29,81)	76

* średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów.

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; N – liczba badanych; PAN – panitumumab; SD – odchylenie standardowe.

6.10.2 Hospitalizacja

W badaniu Köhne 2012 (publikacja Thaler 2012) hospitalizacji poddano niemal 70% chorych w populacji KRAS WT. W populacji ogólnej (niezależnie od mutacji genu KRAS) do najczęstszych przyczyn hospitalizacji należały: chemioterapia (61%), zdarzenia niepożądane (24%) oraz standardowa praktyka kliniczna (9%). Można przypuszczać, że w podgrupie chorych KRAS WT, czy też RAS WT przyczyny hospitalizacji byłyby zbliżone do przyczyn obserwowanych w populacji ogólnej.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

Tab. 33. Częstość hospitalizacji.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	n (%)	N
Köhne 2012 (Thaler 2012)	PAN+FOLFIRI	Średnia 39,5 tyg.	60 (69,8%)	86

FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.10.3 Przeżycie całkowite

Mediana przeżycia całkowitego w badaniu oceniającym schemat PAN+FOLFIRI wyniosła 41 miesięcy. Niższą medianę OS odnotowano u chorych leczonych schematem CET+FOLFIRI – od 19,9 miesiąca do 23,5 miesiąca. Można zatem przypuszczać, że skuteczność PAN+FOLFIRI w porównaniu z CET w skojarzeniu z FOLFIRI jest wyższa w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego (ponieważ wynik przedstawiony jest w postaci mediany, różnice w okresie obserwacji nie mają większego znaczenia). Należy jednak zaznaczyć, że wyniki pochodzą z różnych badań klinicznych dodatkowo badanie Dermatux jest nadal w toku, a więc wiarygodność takiego porównania jest umiarkowana.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tab. 34. Przeżycie całkowite.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Mediana (95% CI), mies.	N
PLANET-TTD (Carrato 2017)	PAN+FOLFIRI	Mediana: 132 tyg.*	41 (22; 52)	39
Dermatux (Schimanski 2017)	CET+FOLFIRI	b.d.**	21,82 (16,82; 29,67)	54
CRYSTAL (Van Cutsem 2011)		Mediana 203 tyg.	23,5 (21,2; 26,3)	316
Ocvirk 2010		Mediana leczenia CET 24,5 tyg.	19,9 (11,9; b.d.)	28

* mediana czasu obserwacji: 33 miesiące,

** badanie w toku, pacjenci pozostają nadal pod obserwacją.

b.d. – brak danych; CET – cetuksymab; CI – przedział ufności; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.10.4 Progresja choroby

6.10.4.1 Czas przeżycia wolny od progresji choroby

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu oceniającym schemat PAN+FOLFIRI wynosiła 14 miesięcy. Niższą medianę PFS odnotowano u chorych leczonych schematem CET+FOLFIRI – od 8,4 miesiąca do 9,9 miesiąca. Można zatem przypuszczać, że skuteczność PAN+FOLFIRI w porównaniu z CET w skojarzeniu z FOLFIRI jest wyższa w zakresie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (ponieważ wynik przedstawiony jest w postaci mediany, różnice w okresie obserwacji nie mają większego znaczenia). Należy

jednak zaznaczyć, że wyniki pochodzą z różnych badań klinicznych dodatkowo badanie Dermatux jest nadal w toku, a więc wiarygodność takiego porównania jest umiarkowana.

W poniższej tabeli znajduje się szczegółowe zestawienie danych.

Tab. 35. Czas przeżycia wolny od progresji choroby.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Mediana (95% CI), mies.	N
PLANET-TTD (Carrato 2017)	PAN+FOLFIRI	Mediana: 132 tyg.*	14 (7; 16)	39
Dermatux (Schimanski 2017)	CET+FOLFIRI	b.d.**	8,48 (7,72; 11,24)	54
CRYSTAL (Van Cutsem 2011)		Mediana 203 tyg.	9,9 (9,0; 11,3)	316
Ocvirk 2010		Mediana leczenia CET 24,5 tyg.	8,4 (3,2; 11,3)	28

* mediana czasu obserwacji: 33 miesiące,

** badanie w toku, pacjenci pozostają nadal pod obserwacją.

CET – cetuksymab; CI – przedział ufności; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.10.4.2 Progresja choroby lub zgon

U chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI w czasie niemal 40 tyg. (średnia) progresję lub zgon odnotowano u około połowy chorych (51%), natomiast progresję odnotowano u 42% chorych. Z kolei w badaniach oceniających schemat CET+FOLFIRI progresja lub zgon wystąpiła u od 44 do 84% chorych w zależności od długości trwania okresu obserwacji (do 203 tyg.).

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tab. 36. Częstość wystąpienia progresji choroby lub zgonu.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	n (%)	N
Progresja choroby lub zgon				
Köhne 2012	PAN+FOLFIRI	Średnia 39,5 tyg.	44 (51,2%)	86
Ocvirk 2010	CET+FOLFIRI	Mediana leczenia CET 24,5 tyg.	20 (71,4%)	28
CRYSTAL (Van Cutsem 2009)		Mediana 130 tyg.	76 (44,2%)	172
FIRE-3 (Heinemann 2014)		Mediana 143 tyg.	250 (84,2%)	297
CRYSTAL (Van Cutsem 2011)		Mediana 203 tyg.	146 (46,2%)	316
Progresja choroby				
Köhne 2012	PAN+FOLFIRI	Średnia 39,5 tyg.	36 (41,9%)	86

CET – cetuksymab; CI – przedział ufności; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.10.4.3 Czas do niepowodzenia leczenia

Mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia była zbliżona w obu badaniach oceniających schemat PAN+FOLFIRI i wynosiła 6-7 miesięcy.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tab. 37. Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Mediana (95% CI), mies.	N
Köhne 2012	PAN+FOLFIRI	Średnia 39,5 tyg.	6,9 (6,2; 7,6)	86
Dawoud 2014		Mediana 104 tyg.	6,3 (5,4; 7,2)	22

CI – przedział ufności; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.10.5 Remisja

U chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI remisję odnotowano po 3 miesiącach (mediana). Remisja trwała prawie 9 miesięcy (mediana).

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się w poniższej tabeli.

Tab. 38. Czas do wystąpienia oraz czas trwania remisji.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Mediana (95% CI), mies.	N
Czas do wystąpienia remisji				
Dawoud 2014	PAN+FOLFIRI	Mediana 104 tyg.	2,9 (2,5; 3,3)	22
Czas trwania remisji				
Dawoud 2014	PAN+FOLFIRI	Mediana 104 tyg.	8,6 (5,2; 10,2)	22

CI – przedział ufności; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.10.6 Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź obiektywna (definiowana jako odpowiedź całkowita lub częściowa) wystąpiła u 66,7% chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI oraz u porównywalnego odsetka chorych leczonych schematem CET+FOLFIRI (od 50,0% do 63,0%). U chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI z zaburzeniami skóry o 0. lub 1. stopniu nasilenia odpowiedź obiektywna występowała rzadziej niż u chorych, u których zaburzenia skóry odnotowano w co najmniej 2. stopniu nasilenia, odpowiednio 38% i 61%. Wystąpienie zaburzeń skóry w co najmniej 2. stopniu nasilenia stanowi więc korzystny wskaźnik predykcyjny wystąpienia odpowiedzi na leczenie.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe zestawienie danych.

Tab. 39. Częstość wystąpienia odpowiedzi na leczenie.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	n (%)	N
Odpowiedź obiektywna				
PLANET-TTD (Carrato 2017)	PAN+FOLFIRI	Mediana 132 tyg. [†]	26 (66,7%)	39
Dermatux (Schimanski 2017)	CET+FOLFIRI	b.d.*	34 (63,0%)	54
CRYSTAL (Van Cutsem 2011)		Mediana 203 tyg.	181 (57,3%)	316
Ocvirk 2010		Mediana leczenia CET 24,5 tyg.	14 (50,0%)	28
Odpowiedź obiektywna u chorych z zaburzeniami skóry o 0. lub 1. stopniu nasilenia				
Köhne 2012 (Thaler 2012)	PAN+FOLFIRI	Średnia 39,5 tyg.	6 (37,5%)	16
Odpowiedź obiektywna u chorych z zaburzeniami skóry o co najmniej 2. stopniu nasilenia				
Köhne 2012 (Thaler 2012)	PAN+FOLFIRI	Średnia 39,5 tyg.	42 (60,9%)	69

* badanie w toku, pacjenci pozostają nadal pod obserwacją,

[†] mediana czasu obserwacji: 33 miesiące.

b.d. – brak danych; CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.10.7 Resekcja

Przeprowadzenie resekcji R0 (w tym także resekcji przerzutów do wątroby) oraz jedynie przerzutów do wątroby możliwe było u ok. 8% chorych leczonych PAN+FOLFIRI. Ponadto leczenie schematem PAN+FOLFIRI umożliwiło przeprowadzenie resekcji R0 przerzutów do wątroby u chorych z przerzutami jedynie do wątroby u 19% chorych. Przeprowadzenie resekcji możliwe było u 46% chorych leczonych PAN+FOLFIRI. U chorych leczonych schematem CET+FOLFIRI resekcję przerzutów przeprowadzono u od ok. 8% do 12%.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 40. Częstość przeprowadzania resekcji przerzutów.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	n (%)	N
Resekcja R0 (w tym przerzutów do wątroby)				
Köhne 2012	PAN+FOLFIRI	Średnia 39,5 tyg.	7 (8,1%)	86
Resekcja R0 przerzutów do wątroby				
Köhne 2012	PAN+FOLFIRI	Średnia 39,5 tyg.	6 (8,3%)	72
Resekcja R0 przerzutów do wątroby u chorych z przerzutami jedynie do wątroby na początku badania				
Köhne 2012	PAN+FOLFIRI	Średnia 39,5 tyg.	6 (19,4%)	31

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	n (%)	N
Resekcja przerzutów				
PLANET-TTD (Carrato 2017)	PAN+FOLFIRI	Mediana 132 tyg.*	18 (46,2%)	39
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana 143 tyg.	36 (12,1%)	297
CRYSTAL (Van Cutsem 2009)		Mediana 203 tyg.	25 (7,9%)	316

* mediana czasu obserwacji: 33 miesiące.

b.d. – brak danych; CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.11 Ocena bezpieczeństwa panitumumabu + FOLFIRI w porównaniu z cetuksymabem + FOLFIRI w populacji RAS WT

Ocena bezpieczeństwa panitumumabu + FOLFIRI w porównaniu z cetuksymabem + FOLFIRI została wykonana na podstawie trzech badań.

Do badań oceniających PAN+FOLFIRI należą:

- badanie eksperymentalne Köhne 2012 (wraz z publikacją pełnotekstową Karthaus 2016);
- badanie eksperymentalne PLANET-TTD (publikacja Carrato 2017);
- badanie jednoramienne, retrospektywne Geredeli 2018.

Do badań oceniających CET+FOLFIRI należą:

- badanie prospektywne CAPRI-GOIM (publikacja Ciardiello 2014)
- badanie eksperymentalne CRYSTAL (Van Cutsem 2015).

Ocenę bezpieczeństwa PAN+FOLFIRI w porównaniu z CET+FOLFIRI przeprowadzono na podstawie następujących kategorii punktów końcowych:

- ciężkie działania niepożądane;
- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane.

W ramach analizy bezpieczeństwa uwzględniono wszystkie punkty końcowe oceniane w badaniach dla PAN+FOLFIRI oraz CET+FOLFIRI w populacji RAS WT.

Należy podkreślić, że punkty końcowe oceniane we włączonych do analizy badaniach dotyczyły rozbieżnych okresów obserwacji. Przedstawione zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa, podobnie jak w przypadku analizy skuteczności, powinno mieć zatem bardziej charakter poglądowy niż porównawczy.

W badaniach oceniających PAN+FOLFIRI zdarzenia niepożądane przedstawiano ogółem oraz w 3. i 4. stopniu nasilenia. W związku z tym, dla zachowania spójności analizy, z badań oceniających schemat CET+FOLFIRI również uwzględniano zdarzenia ogółem oraz w 3. i 4. stopniu nasilenia.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.11.1 Zgon

Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u 11,5% chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI w badaniu PLANET-TTD (publikacja Carrato 2017). Nie odnotowano w nim natomiast żadnego przypadku zgonu spowodowanego stosowaniem terapii skojarzonej PAN+FOLFIRI. W badaniach oceniających CET+FOLFIRI nie przedstawiono częstości występowania zgonu w analizowanej populacji.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tab. 41. Częstość występowania zgonu.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	n (%)	N
PLANET-TTD (Carrato 2017)	PAN+ FOLFIRI	Mediana: 132 tyg.*	Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych	3 (11,5%)	26
PLANET-TTD (Carrato 2017)		Mediana: 132 tyg.*	Zgon spowodowany stosowaniem PAN i/lub FOLFIRI	0 (0%)	26

* mediana czasu obserwacji: 33 miesiące.

FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.11.2 Ciężkie działania niepożądane⁵

Ciężkie działania niepożądane ogółem odnotowano u 29% chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI w badaniu Köhne 2012, natomiast w badaniu PLANET-TTD nie odnotowano żadnego (0%) ciężkiego działania niepożądane. W badaniach oceniających CET+FOLFIRI nie przedstawiono częstości występowania ciężkich działań niepożądanych.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

Tab. 42. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
Köhne 2012 (Karthaus 2016)	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.		Ogółem	20 (29,0%)	69

⁵ Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] o działaniu niepożądanym mówi się w odniesieniu do każdego zdarzenia niepożądanego, w odniesieniu do którego zachodzą przesłanki pozwalające przypuszczać, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem a tym zdarzeniem.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
PLANET-TTD (Carrato 2017)		Mediana: 132 tyg.*	Ciężkie działania niepożądane ogółem	Ogółem	0 (0%)	26

* mediana czasu obserwacji: 33 miesiące.

FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.11.3 Działania niepożądane

Działania niepożądane ogółem odnotowano u wszystkich chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI w badaniu Köhne 2012, natomiast działania te w 3. lub 4. stopniu nasilenia wystąpiły u 61,5% i u 72,5% chorych (odpowiednio w badaniu PLANET-TTD i w badaniu Köhne 2012). W badaniach oceniających CET+FOLFIRI nie przedstawiono częstości występowania działań niepożądanych.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

Tab. 43. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
Köhne 2012 (Karthaus 2016)	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	Działania niepożądane ogółem	Ogółem	69 (100%)	69
				3. lub 4.	50 (72,5%)	69
PLANET-TTD (Carrato 2017)		Mediana: 132 tyg.*		3. lub 4.	16 (61,5%)	26

* mediana czasu obserwacji: 33 miesiące.

FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.11.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u ponad połowy chorych (58%) leczonych schematem PAN+FOLFIRI w badaniu Köhne 2012 oraz u 26,9% chorych w badaniu PLANET-TTD. W badaniach oceniających CET+FOLFIRI nie przedstawiono częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono poniżej.

Tab. 44. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
Köhne 2012 (Karthaus 2016)	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	40 (58,0%)	69
				Ogółem	7 (26,9%)	26
PLANET-TTD (Carrato 2017)		Mediana: 132 tyg.*				

* mediana czasu obserwacji: 33 miesiące.

FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.11.5 Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u wszystkich chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI, z kolei w 3. lub 4. stopniu zdarzenia te wystąpiły u 76,9% i u 85,5% chorych (odpowiednio w badaniu PLANET-TTD i w badaniu Köhne 2012). Wśród chorych leczonych schematem CET+FOLFIRI zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia obserwowano u zbliżonego odsetka chorych (80,9%). W badaniach oceniających CET+FOLFIRI wśród zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia nasilenia najczęściej obserwowano zaburzenia skóry (70,3%), nudności/wymioty (35,6%), biegunkę (do 31,2%) oraz zmęczenie (30,6%). Z kolei wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia odnotowano neutropenię (30,9%), zaburzenia skóry (24,7%), wysypkę (23,2%) oraz biegunkę (14,6%).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tab. 45. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia oraz niezależnie od stopnia nasilenia.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
Zdarzenia niepożądane ogółem						
Köhne 2012 (Karthaus 2016)	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	69 (100,0%)	69
				3. lub 4.	59 (85,5%)	69
PLANET-TTD (Carrato 2017)		Mediana: 132 tyg.*		3. lub 4.	20 (76,9%)	26
CRYSTAL (Van Cutsem 2015)	CET+FOLFIRI	Mediana: 203 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	3. lub 4.	144 (80,9%)	178
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
Geredeli 2018	PAN+FOLFIRI	b.d.	Neutropenia	Ogółem	22 (34,7%)	64
				3. lub 4.	6 (9,2%)	64
CAPRI-GOIM (Ciardiello 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 26 tyg.	Neutropenia	Ogółem	78 (22,9%)	340
				3. lub 4.	32 (9,4%)	340
CRYSTAL (Van Cutsem 2015)		Mediana: 203 tyg.		3. lub 4.	55 (30,9%)	178
CAPRI-GOIM (Ciardiello 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 26 tyg.	Leukopenia	Ogółem	35 (10,3%)	340
				3. lub 4.	7 (2,1%)	340
CRYSTAL (Van Cutsem 2015)		Mediana: 203 tyg.		3. lub 4.	15 (8,4%)	178
CAPRI-GOIM (Ciardiello 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 26 tyg.	Trombocytopenia	Ogółem	13 (3,8%)	340
				3. lub 4.	2 (0,6%)	340
			Gorączka neutropeniczna	Ogółem	3 (0,9%)	340
				3. lub 4.	2 (0,6%)	340
Zaburzenia naczyniowe						
CRYSTAL (Van Cutsem 2015)	CET+FOLFIRI	Mediana: 203 tyg.	Zakrzepica żył głębokich	3. lub 4.	11 (6,2%)	178

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
Zaburzenia żołądka i jelita						
Geredeli 2018	PAN+FOLFIRI	b.d.	Biegunka	Ogółem	23 (36,2%)	64
				3. lub 4.	3 (4,7%)	64
CAPRI-GOIM (Ciardiello 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 26 tyg.	Biegunka	Ogółem	106 (31,2%)	340
		3. lub 4.		30 (8,8%)	340	
CRYSTAL (Van Cutsem 2015)		Mediana: 203 tyg.		3. lub 4.	26 (14,6%)	178
CAPRI-GOIM (Ciardiello 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 26 tyg.	Nudności/wymioty	Ogółem	121 (35,6%)	340
				3. lub 4.	15 (4,4%)	340
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Geredeli 2018	PAN+FOLFIRI	b.d.	Osutka trądzikopodobna	Ogółem	39 (60,9%)	64
				3. lub 4.	6 (9,2)	64
CAPRI-GOIM (Ciardiello 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 26 tyg.	Zaburzenia skóry (ang. <i>skin reactions</i>)	Ogółem	239 (70,3%)	340
		3. lub 4.		84 (24,7%)	340	
CRYSTAL (Van Cutsem 2015)		Mediana: 203 tyg.		3. lub 4.	37 (20,8%)	178
CAPRI-GOIM (Ciardiello 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 26 tyg.	Osutka trądzikopodobna	Ogółem	36 (10,6%)	340
		3. lub 4.		6 (1,8%)	340	
CRYSTAL (Van Cutsem 2015)		Mediana: 203 tyg.		3. lub 4.	30 (16,9%)	178
CAPRI-GOIM (Ciardiello 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 26 tyg.	Zapalenie skóry	Ogółem	54 (15,9%)	340
				3. lub 4.	8 (2,4%)	340
CRYSTAL (Van Cutsem 2015)	CET+FOLFIRI	Mediana: 203 tyg.	Wysypka	3. lub 4.	16 (9,0%)	178
			Trądzikopodobne zapalenie skóry	3. lub 4.	9 (5,1%)	178

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
CAPRI-GOIM (Ciardiello 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 26 tyg.	Zmęczenie	Ogółem	104 (30,6%)	340
				3. lub 4.	31 (9,1%)	340
CRYSTAL (Van Cutsem 2015)		Mediana: 203 tyg.	Reakcje spowodowane podaniem leku	3. lub 4.	12 (6,7%)	178
				3. lub 4.	4 (2,2%)	178

* mediana czasu obserwacji: 33 miesiące.

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.12 Ocena bezpieczeństwa panitumumabu + FOLFIRI w porównaniu z cetuksymabem + FOLFIRI w populacji KRAS WT

Ocena bezpieczeństwa panitumumabu + FOLFIRI w porównaniu z cetuksymabem + FOLFIRI została wykonana na podstawie pięciu badań (osiem publikacji).

Do badań oceniających PAN+FOLFIRI zaliczono:

- badanie retrospektywne Dawoud 2014;
- badanie eksperymentalne Köhne 2012 (wraz z publikacją Thaler 2012);
- badanie eksperymentalne PLANET-TTD (publikacja Carrato 2017).

Do badań oceniających CET+FOLFIRI zaliczono:

- badanie eksperymentalne FIRE-3 (publikacja Heinemann 2014);
- badanie eksperymentalne CRYSTAL (publikacje Van Cutsem 2015, Van Cutsem 2011, Van Cutsem 2009);
- badanie eksperymentalne Ocvirk 2010;
- badanie jednoramienne Dermatum.

Ocenę bezpieczeństwa PAN+FOLFIRI w porównaniu z CET+FOLFIRI przeprowadzono na podstawie następujących kategorii punktów końcowych:

- zgon;
- ciężkie działania niepożądane;
- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane.

W ramach analizy bezpieczeństwa uwzględniono wszystkie punkty końcowe oceniane w badaniach dla PAN+FOLFIRI oraz CET+FOLFIRI.

Należy podkreślić, że punkty końcowe oceniane we włączonych do analizy badaniach dotyczyły rozbieżnych okresów obserwacji, a dodatkowo do analizy bezpieczeństwa PAN+FOLFIRI włączono badanie retrospektywne (Dawoud 2014) odbiegające metodyką od pozostałych analizowanych badań (badania eksperymentalne). Przedstawione zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa, podobnie jak w przypadku analizy skuteczności, powinno mieć zatem bardziej charakter poglądowy niż porównawczy.

W badaniach oceniających PAN+FOLFIRI zdarzenia niepożądane przedstawiano ogółem oraz w 3. i 4. stopniu nasilenia. W związku z tym, dla zachowania spójności analizy, z badań oceniających schemat CET+FOLFIRI również uwzględniano zdarzenia ogółem oraz w 3. i 4. stopniu nasilenia.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.12.1 Zgon

Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u ok 8% chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI (badania Köhne 2012 oraz PLANET-TTD). W badaniu PLANET-TTD (publikacja Carrato 2017) nie odnotowano jednak żadnego przypadku zgonu spowodowanego stosowaniem terapii skojarzonej PAN+FOLFIRI. W badaniu CRYSTAL (publikacja Van Cutsem 2009) nie odnotowano również żadnego przypadku zgonu spowodowanego stosowaniem cetuksymabu (w badaniu nie podano, czy odnotowano zgony, które nie były związane z leczeniem).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tab. 46. Częstość występowania zgonu.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	n (%)	N
Köhne 2012	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych*	7 (8,1%)	86
PLANET-TTD (Carrato 2017)		Mediana: 132 tyg.**	Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych	3 (7,7%)	39
PLANET-TTD (Carrato 2017)		Mediana: 132 tyg.**	Zgon spowodowany stosowaniem PAN i/lub FOLFIRI	0 (0%)	39
CRYSTAL (Van Cutsem 2009)	CET+FOLFIRI	Mediana: 130 tyg.	Zgon spowodowany stosowaniem CET	0 (0%)	173

* przyczyny zgonów: krwawe wymioty, niewydolność wątroby, niedrożność jelit, niewydolność wielonarządowa, krwotok obdymiczny, wstrząs septyczny oraz nieznaną przyczyną,

** mediana czasu obserwacji: 33 miesiące.

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.12.2 Ciężkie działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane ogółem odnotowano u 5% chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI. W badaniach oceniających CET+FOLFIRI nie przedstawiono częstości występowania ciężkich działań niepożądanych.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

Tab. 47. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
PLANET-TTD (Carrato 2017)	PAN+FOLFIRI	Mediana: 132 tyg.*	Ciężkie działania niepożądane ogółem	Ogółem	2 (5,1%)	39

* mediana czasu obserwacji: 33 miesiące.

FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.12.3 Działania niepożądane

Ogółem działania niepożądane odnotowano u 59% leczonych PAN+FOLFIRI. Najczęściej raportowano neutropenię (10%), biegunkę (10%), zapalenie spojówek (5%) oraz astenię (5%). Pozostałe wymienione działania niepożądane nie wystąpiły u żadnego chorego (neutropatia oraz utrata apetytu). Natomiast u chorych leczonych CET+FOLFIRI działania niepożądane ogółem odnotowano u 36% leczonych. Najczęściej raportowano neutropenię (11%) oraz biegunkę (7%). Pozostałe wymienione działania niepożądane nie wystąpiły u żadnego chorego. Różnica w zakresie odsetków pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem, wynikała najpewniej ze znacznej różnicy w czasie obserwacji pomiędzy badaniami.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

Tab. 48. Częstość występowania działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
PLANET-TTD (Carrato 2017)	PAN+FOLFIRI	Mediana: 132 tyg.*	Działania niepożądane ogółem	3. lub 4.	23 (59,0%)	39
Ocvirk 2010	CET+FOLFIRI	Mediana leczenia CET: 24,5 tyg.	Działania niepożądane ogółem	3. lub 4.	10 (35,7%)	28
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
PLANET-TTD (Carrato 2017)	PAN+FOLFIRI	Mediana: 132 tyg.*	Neutropenia	3. lub 4.	4 (10,3%)	39
Ocvirk 2010	CET+FOLFIRI	Mediana leczenia CET: 24,5 tyg.	Neutropenia	3. lub 4.	3 (10,7%)	28
Zaburzenia układu immunologicznego						
Ocvirk 2010	CET+FOLFIRI	Mediana leczenia CET: 24,5 tyg.	Nadwrażliwość	3. lub 4.	0 (0,0%)	28
Zaburzenia układu nerwowego						
PLANET-TTD (Carrato 2017)	PAN+FOLFIRI	Mediana: 132 tyg.*	Neuropatia	3. lub 4.	0 (0,0%)	39
Ocvirk 2010	CET+FOLFIRI	Mediana leczenia CET: 24,5 tyg.	Neuropatia obwodowa	3. lub 4.	0 (0,0%)	28
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
PLANET-TTD (Carrato 2017)	PAN+FOLFIRI	Mediana: 132 tyg.*	Utrata apetytu	3. lub 4.	0 (0,0%)	39
Zaburzenia żołądka i jelit						
PLANET-TTD (Carrato 2017)	PAN+FOLFIRI	Mediana: 132 tyg.*	Biegunka	3. lub 4.	4 (10,3%)	39
Ocvirk 2010	CET+FOLFIRI	Mediana leczenia CET: 24,5 tyg.	Biegunka	3. lub 4.	2 (7,1%)	28

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
Zaburzenia w obrębie oka						
PLANET-TTD (Carrato 2017)	PAN+FOLFIRI	Mediana: 132 tyg.*	Zapalenie spojówek	3. lub 4.	2 (5,1%)	39
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Ocvirk 2010	CET+FOLFIRI	Mediana leczenia CET: 24,5 tyg.	Trądzikopodobne zapalenie skóry	3. lub 4.	0 (0,0%)	28
Ocvirk 2010	CET+FOLFIRI	Mediana leczenia CET: 24,5 tyg.	Wysypka	3. lub 4.	0 (0,0%)	28
Ocvirk 2010	CET+FOLFIRI	Mediana leczenia CET: 24,5 tyg.	Zapalenie błony śluzowej	3. lub 4.	0 (0,0%)	28
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
PLANET-TTD (Carrato 2017)	PAN+FOLFIRI	Mediana: 132 tyg.*	Astenia	3. lub 4.	2 (5,1%)	39

* mediana czasu obserwacji: 33 miesiące.

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.12.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 38,5% chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI. Do najczęstszych ciężkich zdarzeń niepożądanych należy biegunka (15%) oraz wymioty (3,5%). Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane występowały jedynie u około 2% chorych. Ze względu na brak analogicznych punktów końcowych raportowanych w badaniach dla CET, nie było możliwe zestawienie poniższych wyników z wartościami określonymi dla CET.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono poniżej.

Tab. 49. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
PLANET-TTD (Carrato 2017)	PAN+FOLFIRI	Mediana: 132 tyg.*	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	3. lub 4.	15 (38,5%)	39
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
Köhne 2012	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	Neutropenia	3. lub 4.	2 (2,3%)	86
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
Köhne 2012	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	Nadwrażliwość	3. lub 4.	2 (2,3%)	86

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						
Köhne 2012	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	Zatorowość płucna	3. lub 4.	2 (2,3%)	86
Zaburzenia żołądka i jelit						
Köhne 2012	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	Biegunka	3. lub 4.	13 (15,1%)	86
			Wymioty		3 (3,5%)	86
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Köhne 2012	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	Zmęczenie	3. lub 4.	2 (2,3%)	86

* mediana czasu obserwacji: 33 miesiące.

FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.12.5 Zdarzenia niepożądane ogółem

Zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia odnotowano u ok. 75% chorych leczonych PAN+FOLFIRI. U stosujących CET+FOLFIRI zdarzenia w 3. lub 4. stopniu nasilenia wystąpiły u ponad 80% w badaniu CRYSTAL oraz u 71% w badaniu FIRE-3. W zależności od badania zaobserwowane odsetki dla PAN i CET były podobne.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tab. 50. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
Köhne 2012	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	3. lub 4.	63 (73,3%)	86
PLANET-TTD (Carrato 2017)		Mediana: 132 tyg.*	Zdarzenia niepożądane ogółem	3. lub 4.	30 (76,9%)	39
CRYSTAL (Van Cutsem 2009)	CET+FOLFIRI	Mediana: 130 tyg.	Zdarzenia niepożądane ogółem	3. lub 4.	139 (80,3%)	173
FIRE-3 (Heinemann 2014)		Mediana: 143 tyg.		3. lub 4.	211 (71,0%)	297
CRYSTAL (Van Cutsem 2011)		Mediana: 203 tyg.		3. lub 4.	257 (81,1%)	317

* mediana czasu obserwacji: 33 miesiące.

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.12.5.1 Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Zakażenie w 3. lub 4. stopniu nasilenia było jedynym zdarzeniem raportowanym w ramach kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze u chorych leczonych PAN+FOLFIRI. Zdarzenie

odnotowano u zbliżonego odsetka chorych stosujących PAN+FOLFIRI oraz CET+FOLFIRI, odpowiednio 9% i 8%. Dane dla zakażeń ogółem były dostępne jedynie dla CET – zaobserwowano je 46% chorych leczonych CET+FOLFIRI w badaniu FIRE-3.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej

Tab. 51. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
Dawoud 2014	PAN+FOLFIRI	Mediana: 104 tyg.	Zakażenie	3. lub 4.	2 (9,1)	22
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	Zakażenie	Ogółem	137 (46,1)	297
				3 lub 4.	25 (8,4)	297
			Zakażenie z neutropenią	Ogółem	9 (3,0)	297
				3 lub 4.	6 (2,0)	297
			Zakażenia związane z urzędzeniem	Ogółem	1 (0,3)	297
				3 lub 4.	1 (0,3)	297

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.12.5.2 Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

U chorych leczonych CET+FOLFIRI jedynym zdarzeniem występującym w ramach kategorii nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) był pojedynczy przypadek nowotworu złośliwego (0,3%). W badaniach oceniających PAN+FOLFIRI nie wymieniono żadnych zdarzeń z tej kategorii zaburzeń.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

Tab. 52. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów).

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	Nowotwór złośliwy	Ogółem	1 (0,3%)	297
				3 lub 4.	1 (0,3%)	297
			Powiktania onkologiczne	Ogółem	0 (0,0%)	297
				3 lub 4.	0 (0,0%)	297
			Perforacja guza	Ogółem	0 (0,0%)	297

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
				3 lub 4.	0 (0,0%)	297
			Posocznica	Ogółem	0 (0,0%)	297
				3 lub 4.	0 (0,0%)	297
			Przerzut	Ogółem	0 (0,0%)	297
				3 lub 4.	0 (0,0%)	297

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych.

6.12.5.3 Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym w 3. lub 4. stopniu nasilenia u chorych leczonych PAN+FOLFIRI była neutropenia (27%). Zdarzenie to wystąpiło u zbliżonego odsetka chorych leczonych CET+FOLFIRI (29 i 31%) w czasie 140 tyg. i 203 tyg. (mediana). W badaniu FIRE-3 (publikacja Heinemann 2014) neutropenia w 3. lub 4. stopniu nasilenia wystąpiła u znacznie niższego odsetka chorych w czasie 143 tyg. (tj. 0,3%). Przyczyna tej rozbieżności nie jest znana – można jedynie przypuszczać, że zdarzenie to odnotowano rzadziej ze względu na odmienny sposób definicji lub raportowania.

Leukopenia w 3. lub 4. stopniu nasilenia wystąpiła u 19% chorych leczonych PAN+FOLFIRI oraz u 7-8% w czasie 130 tyg. i 203 tyg. (mediana) u chorych leczonych CET+FOLFIRI. W badaniu FIRE-3 (publikacja Heinemann 2014) ponownie odnotowano rozbieżne dane (leukopenia w 3. lub 4. stopniu nasilenia nie wystąpiła w ogóle).

Niedokrwistość w 3. lub 4. stopniu nasilenia odnotowano odpowiednio u 5% i 1% chorych leczonych PAN+FOLFIRI oraz CET+FOLFIRI.

Najczęściej raportowanym zdarzeniem u chorych leczonych CET+FOLFIRI była hematotoksyczność ogółem (88%) oraz w 3. i 4. stopniu nasilenia (25%). Dla PAN nie były dostępne analogiczne dane.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tab. 53. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
Dawoud 2014	PAN+FOLFIRI	Mediana: 104 tyg.	Neutropenia	3. lub 4.	6 (27,3%)	22
CRYSTAL (Van Cutsem 2009)	CET+FOLFIRI	Mediana: 130 tyg.	Neutropenia	3. lub 4.	50 (28,9%)	173
FIRE-3 (Heinemann 2014)		Mediana: 143 tyg.		Ogółem	4 (1,3%)	297
				3 lub 4.	1 (0,3%)	297
CRYSTAL (Van Cutsem 2011)		Mediana: 203 tyg.		3. lub 4.	97 (30,6%)	317
Dawoud 2014	PAN+FOLFIRI	Mediana: 104 tyg.	Leukopenia	3. lub 4.	4 (18,2%)	22
CRYSTAL (Van Cutsem 2009)	CET+FOLFIRI	Mediana: 130 tyg.	Leukopenia	3. lub 4.	12 (6,9%)	173

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
FIRE-3 (Heinemann 2014)		Mediana: 143 tyg.		Ogółem	2 (0,7%)	297
				3 lub 4.	0 (0,0%)	297
CRYSTAL (Van Cutsem 2011)		Mediana: 203 tyg.		3. lub 4.	25 (7,9%)	317
Dawoud 2014	PAN+FOLFIRI	Mediana: 104 tyg.	Niedokrwistość	3. lub 4.	1 (4,5%)	22
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	Niedokrwistość	Ogółem	3 (1,0%)	297
				3 lub 4.	2 (0,7%)	297
Dawoud 2014	PAN+FOLFIRI	Mediana: 104 tyg.	Trombocytopenia	3. lub 4.	0 (0,0%)	22
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	Hemato toksyczność	Ogółem	261 (87,9%)	297
				3 lub 4.	73 (24,6%)	297
			Gorączka (z neutropenią w 3. lub 4. stopniu nasilenia, bez zakażenia klinicznego)	Ogółem	5 (1,7%)	297
				3. lub 4.	5 (1,7%)	297
			Niedokrwistość z niedoboru żelaza	Ogółem	1 (0,3%)	297
				3. lub 4.	1 (0,3%)	297

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.12.5.4 Zaburzenia układu immunologicznego

Zaburzenia układu immunologicznego odnotowano u mniej niż 2% chorych leczonych CET+FOLFIRI, niezależnie od stopnia nasilenia. W badaniach, w których stosowano PAN+FOLFIRI, nie oceniano tej kategorii zaburzeń.

Szczegółowe zestawienie danych zamieszczono poniżej.

Tab. 54. Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	Reakcja anafilaktyczna	Ogółem	5 (1,7%)	297
				3 lub 4.	4 (1,3%)	297
Ocvirk 2010		Mediana leczenia CET: 24,5 tyg.	Alergia/anafilaksja	3 lub 4.	0 (0,0%)	28

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych.

6.12.5.5 Zaburzenia endokrynologiczne

U chorych leczonych CET+FOLFIRI nie odnotowano zaburzeń endokrynologicznych. W badaniach, w których chorych leczono schematem PAN+FOLFIRI, nie oceniano tej kategorii zaburzeń.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tab. 55. Częstość występowania zaburzeń endokrynologicznych.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	Brak miesiączki	Ogółem	0 (0,0%)	297
				3 lub 4.	0 (0,0%)	297

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych.

6.12.5.6 Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Hipomagnezemia w 3. lub 4. stopniu nasilenia wystąpiła u 4,7-9,1% u chorych leczonych PAN+FOLFIRI oraz u 4% chorych stosujących CET+FOLFIRI.

Hipokaliemię w 3. lub 4. stopniu nasilenia odnotowano zarówno u chorych leczonych PAN+FOLFIRI, jak i u chorych stosujących CET+FOLFIRI – odpowiednio 5% i 7%.

Hipokalcemia w 3. lub 4. stopniu nasilenia wystąpiła u 2% chorych leczonych CET+FOLFIRI, natomiast u chorych stosujących PAN+FOLFIRI nie odnotowano tego zdarzenia.

W grupie chorych leczonych CET+FOLFIRI do najczęstszych zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia nasilenia zaliczono hipokaliemię (37%), hipomagnezemię oraz hipokalcemię (35%), obrzęk (18%) oraz zmniejszenie łaknienia (15%). Pozostałe zdarzenia raportowano z częstością nieprzekraczającą 5% (zarówno w 3. lub 4. stopniu nasilenia, jak i ogółem).

W poniższej tabeli znajduje się szczegółowe zestawienie wyników.

Tab. 56. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
Köhne 2012	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	Hipomagnezemia	3. lub 4.	4 (4,7%)	86
Dawoud 2014		Mediana: 104 tyg.		3. lub 4.	2 (9,1%)	22
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	Hipomagnezemia	Ogółem	105 (35,4%)	297
				3 lub 4.	12 (4,0%)	297
Dawoud 2014	PAN+FOLFIRI	Mediana: 104 tyg.	Hipokaliemia	3. lub 4.	1 (4,5%)	22
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	Hipokaliemia	Ogółem	109 (36,7%)	297
				3 lub 4.	22 (7,4%)	297
Köhne 2012	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	Hipokalcemia	3. lub 4.	0 (0,0%)	86
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	Hipokalcemia	Ogółem	104 (35,0%)	297
				3 lub 4.	5 (1,7%)	297
			Obrzęk	Ogółem	52 (17,5%)	297
				3 lub 4.	3 (1,0%)	297
			Ogółem	43 (14,5%)	297	

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
			Zmniejszenie łaknienia	3 lub 4.	4 (1,3%)	297
			Hiperkaliemia	Ogółem	14 (4,7%)	297
				3 lub 4.	1 (0,3%)	297
			Hiponatremia	Ogółem	12 (4,0%)	297
				3 lub 4.	2 (0,7%)	297
			Hiperglikemia	Ogółem	9 (3,0%)	297
				3 lub 4.	6 (2,0%)	297
			Cukrzyca	Ogółem	5 (1,7%)	297
				3 lub 4.	2 (0,7%)	297
			Odwodnienie	Ogółem	4 (1,3%)	297
				3 lub 4.	2 (0,7%)	297
			Hiperмагниemia	Ogółem	3 (1,0%)	297
				3 lub 4.	0 (0,0%)	297
			Zaburzenie równowagi elektrolitowej	Ogółem	1 (0,3%)	297
				3 lub 4.	1 (0,3%)	297
			Hipernatremia	Ogółem	0 (0,0%)	297
				3 lub 4.	0 (0,0%)	297

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.12.5.7 Zaburzenia psychiczne

U chorych leczonych CET+FOLFIRI u 8% odnotowano zaburzenia umysłowe (ogółem). Wśród chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI nie oceniano tej kategorii zaburzeń.

Poniżej zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tab. 57. Częstość występowania zaburzeń psychicznych.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	Zaburzenia umysłowe	Ogółem	24 (8,1%)	297
				3 lub 4.	0 (0,0%)	297

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych.

6.12.5.8 Zaburzenia układu nerwowego

W badaniach, w których chorzy stosowali PAN+FOLFIRI, nie oceniano zaburzeń układu nerwowego. Z kolei u chorych leczonych schematem CET+FOLFIRI najczęściej występowała polineuropatia (ogółem), tj. u 21% chorych oraz zawroty głowy (ogółem) – 10% chorych. Pozostałe zdarzenia występowały z częstością nieprzekraczającą 3%.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tab. 58. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	Polineuropatia	Ogółem	63 (21,2%)	297
				3 lub 4.	0 (0,0%)	297
			Zawroty głowy	Ogółem	30 (10,1%)	297
				3 lub 4.	1 (0,3%)	297
			Neurotoksyczność ruchowa	Ogółem	10 (3,4%)	297
				3 lub 4.	1 (0,3%)	297
			Drgawki	Ogółem	1 (0,3%)	297
				3 lub 4.	1 (0,3%)	297
			Porażenie połowicze	Ogółem	1 (0,3%)	297
				3 lub 4.	1 (0,3%)	297
			Zaburzenia układu nerwowego*	Ogółem	1 (0,3%)	297
				3 lub 4.	1 (0,3%)	297
			Zaburzenia mowy	Ogółem	1 (0,3%)	297
				3 lub 4.	0 (0,0%)	297
			Niedokrwienie mózgu	Ogółem	0 (0,0%)	297
				3 lub 4.	0 (0,0%)	297
			Niedowład połowiczny	Ogółem	0 (0,0%)	297
				3 lub 4.	0 (0,0%)	297

* nie podano informacji jakie zaburzenia analizowano w ramach tego punktu końcowego, można jedynie przypuszczać, że autorzy uwzględniali w ramach tego punktu końcowego inne niż wymienione zaburzenia układu nerwowego.

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych.

6.12.5.9 Zaburzenia oka

Zaburzenia oka ogółem odnotowano u 45% chorych leczonych PAN+FOLFIRI, przy czym zdarzenia te w 3. lub 4. stopniu nasilenia wystąpiły zaledwie u 2%. Zapalenie spojówek ogółem obserwowano u 27% chorych oraz jedynie u 1% chorych w 3. lub 4. stopniu nasilenia. Wśród chorych leczonych CET+FOLFIRI podano jedynie informacje dotyczące zaburzenia widzenia i porażenia nerwu VI. Zdarzenia te nie wystąpiły częściej niż u 1% chorych.

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono poniżej.

Tab. 59. Częstość występowania zaburzeń oka.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
Köhne 2012 (Thaler 2012)	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	Zaburzenia oka	Ogółem	39 (45,3%)	86
Köhne 2012				3. lub 4.	2 (2,3%)	86
Köhne 2012 (Thaler 2012)			Zapalenie spojówek	Ogółem	23 (26,7%)	86
				3. lub 4.	1 (1,2%)	86

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	Zaburzenia widzenia	Ogółem	4 (1,3%)	297
				3 lub 4.	1 (0,3%)	297
			Porażenie nerwu VI	Ogółem	0 (0,0%)	297
				3 lub 4.	0 (0,0%)	297

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.12.5.10 Zaburzenia serca

Zaburzenia serca w 3. lub 4. stopniu nasilenia odnotowano u 5% chorych leczonych PAN+FOLFIRI. Nie raportowano więcej zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących ten schemat leczenia. U chorych leczonych CET+FOLFIRI najczęściej występującym zdarzeniem niezależnie od stopnia nasilenia była duszność (7%) oraz niemierność serca (3%). Pozostałe zdarzenia odnotowano u nie więcej niż 2% chorych.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe wyniki.

Tab. 60. Częstość występowania zaburzeń serca.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
Dawoud 2014	PAN+FOLFIRI	Mediana: 104 tyg.	Zaburzenia serca	3. lub 4.	4 (4,7%)	86
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	Duszność	Ogółem	22 (7,4%)	297
				3 lub 4.	5 (1,7%)	297
			Niemierność serca	Ogółem	8 (2,7%)	297
				3 lub 4.	1 (0,3%)	297
			Duszność wysiłkowa	Ogółem	5 (1,7%)	297
				3 lub 4.	0 (0,0%)	297
			Kardiomiopatia	Ogółem	1 (0,3%)	297
				3 lub 4.	1 (0,3%)	297
			Niedokrwienie serca	Ogółem	1 (0,3%)	297
				3 lub 4.	1 (0,3%)	297
			Niewydolność serca	Ogółem	0 (0,0%)	297
				3 lub 4.	0 (0,0%)	297

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.12.5.11 Zaburzenia naczyniowe

Zaburzenia naczyniowe w 3. lub 4. stopniu nasilenia odnotowano u 17% chorych leczonych PAN+FOLFIRI. Nadciśnienie oraz zdarzenia zakrzepowe w 3. lub 4. stopniu nasilenia wystąpiły u 9% chorych. W grupie leczonej CET+FOLFIRI również odnotowano zdarzenia zakrzepowe (u 7% chorych ogółem oraz u 5% chorych w 3. lub 4. stopniu nasilenia).

W obu grupach wystąpiła zakrzepica żył głębokich w 3. lub 4. stopniu nasilenia u zbliżonego odsetka chorych (ok. 5%). Krwotok ogółem odnotowano u 21% chorych oraz 1% chorych w 3. lub 4. stopniu nasilenia stosujących CET+FOLFIRI. Dla porównania u chorych leczonych PAN+FOLFIRI nie odnotowano tego zdarzenia w 3. lub 4. stopniu nasilenia.

Pozostałe zdarzenia u chorych leczonych CET+FOLFIRI odnotowano u mniej niż ok. 9% chorych.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono poniżej.

Tab. 61. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
Köhne 2012	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	Zaburzenia naczyniowe	3. lub 4.	15 (17,4%)	86
Dawoud 2014	PAN+FOLFIRI	Mediana: 104 tyg.	Nadciśnienie	3. lub 4.	2 (9,1%)	22
			Zdarzenia zakrzepowe	3. lub 4.	2 (9,1%)	22
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	Zdarzenia zakrzepowe	Ogółem	22 (7,4%)	297
				3 lub 4.	15 (5,1%)	297
Dawoud 2014	PAN+FOLFIRI	Mediana: 104 tyg.	Zakrzepica żył głębokich	3. lub 4.	1 (4,5%)	22
CRYSTAL (Van Cutsem 2015)	CET+FOLFIRI	Mediana: 203 tyg.	Zakrzepica żył głębokich	3. lub 4.	16 (5,1%)	316
Dawoud 2014	PAN+FOLFIRI	Mediana: 104 tyg.	Krwotok	3. lub 4.	0 (0,0%)	22
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	Krwotok	Ogółem	63 (21,2%)	297
				3 lub 4.	2 (0,7%)	297
			Zakrzep	Ogółem	28 (9,4%)	297
				3 lub 4.	18 (6,1%)	297
			Niedociśnienie	Ogółem	14 (4,7%)	297
				3 lub 4.	4 (1,3%)	297
			Omdlenie	Ogółem	7 (2,4%)	297
				3 lub 4.	6 (2,0%)	297

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.12.5.12 Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Poszczególne zdarzenia w ramach kategorii zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia występowały z podobną częstością u chorych leczonych PAN+FOLFIRI oraz CET+FOLFIRI. Zdarzenia te raportowano u pojedynczych chorych z niewielką częstością (maks. do ok. 1% chorych).

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tab. 62. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
Köhne 2012	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	Zaburzenia płuc	3. lub 4.	1 (1,2%)	86
Dawoud 2014		Mediana: 104 tyg.	Zatorowość płucna	3. lub 4.	0 (0,0%)	22
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	Skurcz oskrzeli	Ogółem	1 (0,3%)	297
				3 lub 4.	1 (0,3%)	297
			Zapalenie opłucnej	Ogółem	1 (0,3%)	297
				3 lub 4.	1 (0,3%)	297

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.12.5.13 Zaburzenia żołądka i jelit

Biegunka występowała zarówno u chorych leczonych PAN+FOLFIRI, jak i u chorych przyjmujących CET+FOLFIRI. Zdarzenie to w 3. lub 4. stopniu nasilenia występowało u 9-23% chorych w pierwszej z grup oraz u 11-19% w drugiej grupie.

Nudności w 3. lub 4. stopniu nasilenia odnotowano u 9% i 3% chorych odpowiednio w grupie PAN+FOLFIRI oraz CET+FOLFIRI. Z kolei zapalenie jamy ustnej w 3. lub 4. stopniu nasilenia odnotowano u 7-9% i 4% chorych odpowiednio w grupie PAN+FOLFIRI oraz CET+FOLFIRI.

W grupie PAN+FOLFIRI nie odnotowano przypadków perforacji przewodu pokarmowego w 3. lub 4. stopniu nasilenia. Dla porównania u chorych leczonych CET+FOLFIRI odnotowano jeden taki przypadek (0,3%).

Wśród pozostałych zdarzeń ogółem w grupie CET+FOLFIRI, najczęściej występowały biegunka (57%), nudności (48%), zapalenie jamy ustnej (42%), zaparcia (26%) oraz wymioty (25%).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tab. 63. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
Köhne 2012	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	Biegunka	3. lub 4.	20 (23,3%)	86
Dawoud 2014		Mediana: 104 tyg.			2 (9,1%)	22
CRYSTAL (Van Cutsem 2009)	CET+FOLFIRI	Mediana: 130 tyg.	Biegunka	Ogółem	32 (18,5%)	173
FIRE-3 (Heinemann 2014)		Mediana: 143 tyg.		3 lub 4.	170 (57,2%)	297
				Ogółem	34 (11,4%)	297
CRYSTAL (Van Cutsem 2011)	Mediana: 203 tyg.	3 lub 4.	52 (16,4%)	317		

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N	
Dawoud 2014	PAN+FOLFIRI	Mediana: 104 tyg.	Nudności	3. lub 4.	2 (9,1%)	22	
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	Nudności	Ogółem	143 (48,1%)	297	
				3. lub 4.	10 (3,4%)	297	
Dawoud 2014	PAN+FOLFIRI	Mediana: 104 tyg.	Zapalenie jamy ustnej	3. lub 4.	2 (9,1%)	22	
Köhne 2012		Średnia: 39,5 tyg.			6 (7,0%)	86	
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	Zapalenie jamy ustnej	Ogółem	125 (42,1%)	297	
				3. lub 4.	11 (3,7%)	297	
Dawoud 2014	PAN+FOLFIRI	Mediana: 104 tyg.	Perforacja przewodu pokarmowego	3. lub 4.	0 (0,0%)	22	
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	Perforacja przewodu pokarmowego	Ogółem	1 (0,3%)	297	
				3. lub 4.	1 (0,3%)	297	
			Zaparcia	Ogółem	77 (25,9%)	297	
				3. lub 4.	3 (1,0%)	297	
CRYSTAL (Van Cutsem 2009)	CET+FOLFIRI	Mediana: 130 tyg.	Wymioty	3. lub 4.	8 (4,6%)	173	
FIRE-3 (Heinemann 2014)		Mediana: 143 tyg.		Ogółem	73 (24,6%)	297	
				3. lub 4.	7 (2,4%)	297	
CRYSTAL (Van Cutsem 2011)		Mediana: 203 tyg.		3. lub 4.	13 (4,1%)	317	
FIRE-3 (Heinemann 2014)		Mediana: 143 tyg.		Wzdęcia	Ogółem	7 (2,4%)	297
					3. lub 4.	0 (0,0%)	297
	Niedrożność jelit		Ogółem	5 (1,7%)	297		
			3. lub 4.	5 (1,7%)	297		
	Ropień przetokowy		Ogółem	4 (1,3%)	297		
			3. lub 4.	1 (0,3%)	297		
	Podniedrożność jelit		Ogółem	1 (0,3%)	297		
			3. lub 4.	0 (0,0%)	297		
Krwiak na ścianie jamy brzusznej	Ogółem	0 (0,0%)	297				
	3. lub 4.	0 (0,0%)	297				

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.12.5.14 Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Jedynym zdarzeniem, które raportowano zarówno w grupie PAN+FOLFIRI, jak i w grupie CET+FOLFIRI była hepatotoksyczność. W 3. lub 4. stopniu nasilenia zdarzenie to wystąpiło odpowiednio u ok. 14% i 7% chorych.

Hepatotoksyczność ogółem wystąpiła u 67% chorych leczonych CET+FOLFIRI i była jednocześnie najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym. Pozostałe zdarzenia w grupie CET+FOLFIRI występowały nie częściej niż u 1% chorego, natomiast w grupie PAN+FOLFIRI nie raportowano innych danych.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tab. 64. Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
Dawoud 2014	PAN+FOLFIRI	Mediana: 104 tyg.	Hepatotoksyczność	3. lub 4.	3 (13,6%)	22
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	Hepatotoksyczność	Ogółem	200 (67,3%)	297
				3. lub 4.	21 (7,1%)	297
			Wodobrzusze	Ogółem	3 (1,0%)	297
				3. lub 4.	1 (0,3%)	297
			Niewydolność wątroby	Ogółem	1 (0,3%)	297
				3 lub 4.	1 (0,3%)	297
			Zapalenie dróg żółciowych	Ogółem	1 (0,3%)	297
				3 lub 4.	1 (0,3%)	297

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.12.5.15 Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

6.12.5.15.1 Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej

Zaburzenia skóry, włosów lub paznokci były najczęściej występującymi zdarzeniami w badaniach oceniających PAN+FOLFIRI (98% ogółem oraz 34% w 3. lub 4. stopniu nasilenia). Jak już jednak wcześniej wspomniano, wystąpienie zaburzeń skóry wiązało się z wystąpieniem odpowiedzi na leczenie.

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych ogółem w obrębie tej kategorii w grupie PAN+FOLFIRI należała suchość skóry (45%) oraz wysypka (43%). Wysypkę w 3. lub 4. stopniu nasilenia odnotowano u zbliżonego odsetka chorych w obu grupach, tj. 8-9% chorych.

Wśród zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia nasilenia stosunkowo często w grupie PAN+FOLFIRI występowały także trądzik (34%), zaburzenia włosów (31%) oraz zaburzenia paznokci oraz łysienie (30%). Łysienie ogółem odnotowano także u zbliżonego odsetka chorych w grupie CET+FOLFIRI (tj. 31%).

Zaburzenia skóry w badaniu Köhne 2012 (publikacja Thaler 2012) oceniającym PAN+FOLFIRI raportowano ogółem (16%) oraz w 3. lub 4 stopniu nasilenia (5%). Z kolei w publikacji Köhne 2012 zdarzenia te w 3. lub 4. stopniu nasilenia odnotowano u 29%, a przyczyna różnicy danych nie jest znana. W grupie CET+FOLFIRI zaburzenia skóry ogółem wystąpiły u 87% chorych, natomiast w 3. lub 4. stopniu nasilenia odnotowano je maksymalnie u 26% chorych.

Osutka trądzikopodobna w 3. lub 4. stopniu nasilenia raportowana była zarówno w grupie PAN+FOLFIRI, jak i w grupach CET+FOLFIRI u zbliżonego odsetka chorych 17-18%. U chorych leczonych CET+FOLFIRI zdarzenie to odnotowano ogółem u 77% chorych.

Świąd, pękanie skóry oraz zanokcicę ogółem odnotowano u 23-24% chorych leczonych PAN+FOLFIRI. Zanokcica ogółem była także raportowana u chorych leczonych CET+FOLFIRI (37%).

Trądzikopodobne zapalenie skóry ogółem wystąpiło u 22% chorych leczonych PAN+FOLFIRI. Natomiast w 3. lub 4. stopniu nasilenia zdarzenie to wystąpiło u zbliżonego odsetka chorych leczonych PAN+FOLFIRI i CET+FOLFIRI (maksymalnie do 6% chorych).

Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa ogółem raportowano zarówno w badaniach oceniających PAN+FOLFIRI, jak i CET+FOLFIRI, odpowiednio u 14 i 27% chorych. We wskazanych grupach zdarzenie to w 3. lub 4. stopniu nasilenia wystąpiło odpowiednio u 1% i 3% chorych.

Pozostałe zdarzenia w grupie PAN+FOLFIRI, niezależnie od stopnia nasilenia, wystąpiły u mniej niż 12% chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tab. 65. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
Köhne 2012 (Thaler 2012)	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	Zaburzenia skóry, włosów lub paznokci	Ogółem*	84 (97,7%)	86
				3. lub 4. **	29 (33,7%)	86
			Suchość skóry	Ogółem	39 (45,3%)	86
				3. lub 4.	0 (0,0%)	86
			Wysypka	Ogółem	37 (43,0%)	86
				3. lub 4.	7 (8,1%)	86
CRYSTAL (Van Cutsem 2009)	CET+FOLFIRI	Mediana: 130 tyg.	Wysypka	3. lub 4.	13 (7,5%)	173
CRYSTAL (Van Cutsem 2011)		Mediana: 203 tyg.		3. lub 4.	28 (8,9%)	316
Köhne 2012 (Thaler 2012)	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	Trądzik	Ogółem	29 (33,7%)	86
				3. lub 4.	6 (7,0%)	86
			Zaburzenia włosów	Ogółem	27 (31,4%)	86
				3. lub 4.	1 (1,2%)	86
Köhne 2012 (Thaler 2012)	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	Łysienie	Ogółem	25 (29,1%)	86
				3. lub 4.	1 (1,2%)	86
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	Łysienie	Ogółem	91 (30,6%)	297
				3. lub 4.	3 (1,0%)	297
Köhne 2012 (Thaler 2012)	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	Zaburzenia paznokci	Ogółem	25 (29,1%)	86
				3. lub 4.	9 (10,5%)	86
			Köhne 2012 (Thaler 2012)	Zaburzenia skóry	Ogółem	14 (16,3%)

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
Köhne 2012				3. lub 4.	25 (29,1%)***	86
Köhne 2012 (Thaler 2012)					4 (4,7%)	86
Ocvirk 2010	CET+FOLFIRI	Mediana leczenia CET: 24,5 tyg.	Zaburzenia skóry (ang. <i>skin reactions</i>)	3. lub 4.	1 (3,6%)	28
CRYSTAL (Van Cutsem 2009)		Mediana: 130 tyg.		3. lub 4.	41 (23,7%)	173
FIRE-3 (Heinemann 2014)		Mediana: 143 tyg.		Ogółem	258 (86,9%)	297
CRYSTAL (Van Cutsem 2011)		Mediana: 203 tyg.		3. lub 4.	77 (25,9%)	297
Dawoud 2014	PAN+FOLFIRI	Mediana: 104 tyg.	Osutka trądzikopodobna	3. lub 4.	67 (21,1%)	317
Ocvirk 2010	CET+FOLFIRI	Mediana leczenia CET: 24,5 tyg.	Osutka trądzikopodobna	3. lub 4.	4 (18,2%)	22
CRYSTAL (Van Cutsem 2009)		Mediana: 130 tyg.		3. lub 4.	4 (16,8%)	173
FIRE-3 (Heinemann 2014)		Mediana: 143 tyg.		Ogółem	230 (77,4%)	297
CRYSTAL (Van Cutsem 2011)		Mediana: 203 tyg.		3. lub 4.	50 (16,8%)	297
Köhne 2012 (Thaler 2012)	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	Świąd	Ogółem	52 (16,4%)	317
				3. lub 4.	21 (24,4%)	86
			Pękanie skóry	Ogółem	1 (1,2%)	86
				3. lub 4.	20 (23,3%)	86
			Zanokcica	Ogółem	3 (3,5%)	86
				3. lub 4.	20 (23,3%)	86
				3. lub 4.	6 (7,0%)	86
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	Zanokcica	Ogółem	110 (37,0%)	297
				3. lub 4.	17 (5,7%)	297
Köhne 2012 (Thaler 2012)	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	Trądzikopodobne zapalenie skóry	Ogółem	19 (22,1%)	86
				3. lub 4.	5 (5,8%)	86
CRYSTAL (Van Cutsem 2009)	CET+FOLFIRI	Mediana: 130 tyg.	Trądzikopodobne zapalenie skóry	3. lub 4.	10 (5,8%)	173
CRYSTAL (Van Cutsem 2011)		Mediana: 203 tyg.		3. lub 4.	16 (5,0%)	317
Köhne 2012 (Thaler 2012)	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	Ogółem	12 (14,0%)	86
				3. lub 4.	1 (1,2%)	86
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	Ogółem	79 (26,6%)	297
				3. lub 4.	10 (3,4%)	297
	PAN+FOLFIRI		Rumień	Ogółem	10 (11,6%)	86

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
Köhne 2012 (Thaler 2012)		Średnia: 39,5 tyg.		3. lub 4.	2 (2,3%)	86
Köhne 2012			Zapalenie warg	3. lub 4.	0 (0,0%)	86
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	Łuszczenie się skóry	Ogółem	105 (35,4)	297
				3. lub 4.	20 (6,7)	297

* po dopasowaniu do ekspozycji na lek odnotowano 2938,8 zdarzeń na 100 pacjentolat,

** po dopasowaniu do ekspozycji na lek odnotowano 68,8 zdarzeń na 100 pacjentolat,

*** przyczyna rozbieżności danych dotyczących częstości występowania zaburzeń skóry w 3. lub 4. stopniu nasilenia nie jest znana.

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.12.5.15.2 Czas do wystąpienia zaburzeń skóry i tkanki podskórnej

W badaniu oceniającym schemat PAN+FOLFIRI analizowano czas do wystąpienia zaburzeń skóry i tkanki podskórnej. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zaburzenia skóry, włosów i paznokci ogółem wyniosła 8 dni (nie osiągnięto mediany w przypadku tych zaburzeń w 3. lub 4. stopniu nasilenia). Mediana czasu trwania tych zaburzeń ogółem wyniosła 452 dni, natomiast mediana czasu trwania zaburzeń w 3. lub 4. stopniu nasilenia jedynie 32 dni. Zaburzenia skóry, włosów lub paznokci zarówno ogółem, jaki i w 3. lub 4. stopniu nasilenia ustępowały po 103 dniach (mediana) od ostatniej dawki PAN.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie danych.

Tab. 66. Zaburzenia skóry, włosów lub paznokci.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Stopień nasilenia	n (%)	N
Czas do wystąpienia pierwszego zaburzenia skóry, włosów lub paznokci					
Köhne 2012 (Thaler 2012)	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	Ogółem	8,0 (7,0; 10,0)	86
			3. lub 4.	n/o* (300,0; n/o)	86
Czas trwania zaburzeń skóry, włosów lub paznokci					
Köhne 2012 (Thaler 2012)	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	Ogółem	452,0 (244,0; n/o)	86
			3. lub 4.	32,0 (17,0; 43,0)	86
Czas do ustąpienia zaburzeń skóry, włosów lub paznokci od ostatniej dawki PAN					
Köhne 2012 (Thaler 2012)	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	Ogółem	103,0 (55,0; n/o)	86
			3. lub 4.	103,0 (68,0; n/o)	86

* n/o – nie osiągnięto.

CI – przedział ufności; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; N – liczba badanych; n/o – nie osiągnięto; PAN – panitumumab.

6.12.5.16 Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Hipertonia była jedynym zdarzeniem w badaniu oceniającym CET+FOLFIRI odnotowanym w ramach kategorii zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej. Zdarzenie to ogółem wystąpiło u 21%, natomiast w 3. lub 4. stopniu nasilenia u 6% chorych. nasilenia. W badaniach oceniających PAN+FOLFIRI nie podano danych dotyczących tej kategorii zaburzeń.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

Tab. 67. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	Hipertonia	Ogółem	63 (21,2%)	297
				3 lub 4.	19 (6,4%)	297

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.12.5.17 Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Nefrotoksyczność ogółem odnotowano u 15% chorych leczonych schematem CET+FOLFIRI. Pozostałe zdarzenia, niezależnie od stopnia nasilenia, wystąpiły z częstością nieprzekraczającą 3% chorych. W badaniach oceniających PAN+FOLFIRI nie raportowano zdarzeń z kategorii zaburzeń nerek i dróg moczowych

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono w tabeli poniżej.

Tab. 68. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	Nefrotoksyczność	Ogółem	44 (14,8%)	297
				3. lub 4.	4 (1,3%)	297
			Białkomocz	Ogółem	8 (2,7%)	297
				3. lub 4.	0 (0,0%)	297
			Zatrzymanie moczu	Ogółem	2 (0,7%)	297
				3 lub 4.	1 (0,3%)	297
			Zwężenie moczowodu	Ogółem	1 (0,3%)	297
				3 lub 4.	1 (0,3%)	297

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.12.5.18 Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Ból oraz reakcje spowodowane podaniem leku (zdarzenia w 3. lub 4. stopniu nasilenia) były jedynymi zdarzeniami raportowanymi w badaniach oceniających PAN+FOLFIRI i wystąpiły one odpowiednio u 9% i 1% chorych. Zdarzenia te (w 3. lub 4. stopniu nasilenia) odnotowano także u chorych leczonych CET+FOLFIRI, odpowiednio u 5% i maks. 2% chorych.

Do najczęściej występujących zdarzeń ogółem w grupie CET+FOLFIRI zaliczono ból ogółem i zmęczenie ogółem (50%), gorączkę (bez neutropenii w 3. lub 4. stopniu nasilenia) ogółem (15%) oraz reakcje alergiczne spowodowane podaniem leku ogółem (8%). Pozostałe zdarzenia, niezależnie od stopnia nasilenia, odnotowano u mniej niż 4% chorych.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowe zestawienie danych.

Tab. 69. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N	
Dawoud 2014	PAN+FOLFIRI	Mediana: 104 tyg.	Ból	3. lub 4.	2 (9,1)	22	
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	Ból	Ogółem	149 (50,2)	297	
				3. lub 4.	16 (5,4)	297	
Köhne 2012	PAN+FOLFIRI	Średnia: 39,5 tyg.	Reakcje spowodowane podaniem leku	3. lub 4.	1 (1,2)	86	
Ocvirk 2010	CET+FOLFIRI	Mediana leczenia CET: 24,5 tyg.	Reakcje spowodowane podaniem leku	3. lub 4.	0 (0,0)	28	
CRYSTAL (Van Cutsem 2009)		Mediana: 130 tyg.		3. lub 4.	4 (2,3)	173	
CRYSTAL (Van Cutsem 2011)		Mediana: 203 tyg.		3. lub 4.	5 (1,6)	317	
CRYSTAL (Van Cutsem 2009)		Mediana: 130 tyg.	Zmęczenie	3. lub 4.	5 (2,9)	173	
FIRE-3 (Heinemann 2014)		Mediana: 143 tyg.		Ogółem	149 (50,2)	297	
		3. lub 4.		2 (0,7)	297		
CRYSTAL (Van Cutsem 2011)		Mediana: 203 tyg.		3. lub 4.	14 (4,4)	317	
FIRE-3 (Heinemann 2014)		Mediana: 143 tyg.		Gorączka (bez neutropenii w 3. lub 4. stopniu nasilenia)	Ogółem	45 (15,2)	297
					3. lub 4.	2 (0,7)	297
			Reakcje alergiczne spowodowane podaniem leku	Ogółem	23 (7,7)	297	
	3. lub 4.			12 (4,0)	297		
	Nadmierne pocenie się		Ogółem	9 (3,0)	297		
			3. lub 4.	0 (0,0)	297		
	Zaburzenia gojenia ran		Ogółem	6 (2,0)	297		
			3. lub 4.	1 (0,3)	297		
	Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego		Ogółem	4 (1,3)	297		
			3. lub 4.	4 (1,3)	297		
	Powikłania związane z urządzeniem medycznym		Ogółem	2 (0,7)	297		
			3 lub 4.	0 (0,0)	297		
Przemieszczenie urządzenia	Ogółem	1 (0,3)	297				
	3 lub 4.	1 (0,3)	297				
Wyciek z urządzenia	Ogółem	1 (0,3)	297				
	3 lub 4.	1 (0,3)	297				

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
----------------------	----------	-----------------------	---------------	-------------------	-------	---

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.12.5.19 Badania diagnostyczne

Zmniejszenie masy ciała ogółem było najczęściej występującym zdarzeniem (11%) w grupie CET+FOLFIRI. Pozostałe zdarzenia, niezależnie od stopnia nasilenia, odnotowano u mniej niż 3% chorych. W badaniach oceniających PAN+FOLFIRI nie raportowano zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych.

Szczegółowe dane znajdują się poniżej.

Tab. 70. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	Zmniejszenie masy ciała	Ogółem	32 (10,8%)	297
				3. lub 4.	2 (0,7%)	297
			Zwiększenie masy ciała	Ogółem	8 (2,7%)	297
				3. lub 4.	1 (0,3%)	297
			Zmniejszony międzynarodowy współczynnik znormalizowany	Ogółem	6 (2,0%)	297
				3. lub 4.	1 (0,3%)	297
			Zwiększona aktywność GGT	Ogółem	6 (2,0%)	297
				3. lub 4.	3 (1,0%)	297
			Wydłużenie czasu częściowej trombolastyny po aktywacji	Ogółem	3 (1,0%)	297
				3. lub 4.	1 (0,3%)	297
			Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej	Ogółem	3 (1,0%)	297
				3. lub 4.	1 (0,3%)	297
			Zwiększony wskaźnik stanu zapalnego	Ogółem	1 (0,3%)	297
				3. lub 4.	0 (0,0%)	297

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych.

6.12.5.20 Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach odnotowano u pojedynczych chorych leczonych CET+FOLFIRI (od 0 do 0,3%) niezależnie od stopnia nasilenia. W badaniach, w których stosowano PAN+FOLFIRI, nie oceniano tej kategorii zaburzeń.

Szczegółowe zestawienie danych zamieszczono poniżej.

Tab. 71. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	Złamanie	Ogółem	1 (0,3%)	297
				3 lub 4.	1 (0,3%)	297
			Zerwanie więzadła	Ogółem	0 (0,0%)	297
				3 lub 4.	0 (0,0%)	297

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych.

6.12.5.21 Procedury medyczne i chirurgiczne

Częstość przeprowadzania procedur medycznych i chirurgicznych u chorych leczonych CET+FOLFIRI nie przekroczyła 1%. W badaniach, w których stosowano PAN+FOLFIRI, nie oceniano tej kategorii.

W poniższej zamieszczono szczegółowe dane.

Tab. 72. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

Badanie (publikacja)	Leczenie	Czas obserwacji, tyg.	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	n (%)	N
FIRE-3 (Heinemann 2014)	CET+FOLFIRI	Mediana: 143 tyg.	Transfuzja produktu krwipochodnego	Ogółem	2 (0,7)	297
				3. lub 4.	2 (0,7)	297
			Zwiększone stężenie antygenu karcynoembrionalnego	Ogółem	1 (0,3)	297
				3. lub 4.	1 (0,3)	297

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab.

6.13 Dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa panitumumab + FOLFIRI vs cetuksymab + FOLFIRI wg EMA

W ramach dodatkowego wyszukiwania zidentyfikowano dokument EMA, który był podstawą zatwierdzenia poszerzenia wskazania rejestracyjnego leku Vectibix® o możliwość stosowania panitumumabu w pierwszej linii leczenia mCRC w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI.

Analiza EMA dla panitumumabu w skojarzeniu z FOLFIRI w pierwszej linii leczenia mCRC opierała się na dwóch badaniach (20060314 (Köhne 2012) oraz PLANET) dla wnioskowanej interwencji oraz jednym badaniem dla komparatora (CRYSTAL). Wszystkie te badania zostały uwzględnione w niniejszej analizie. W poniższych tabelach przedstawiono najważniejsze dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa zebrane w odnalezionym dokumencie EMA

(tabela zawiera zaktualizowane, najnowsze dostępne dane dla uwzględnionych punktów końcowych w raporcie EMA) (por. Tab. 73, Tab. 74).

Tab. 73. Najważniejsze badania dla pierwszej linii leczenia – skuteczność (RAS WT).

Punkt końcowy	20060314	PLANET	CRYSTAL	
	PAN+FOLFIRI	PAN+FOLFIRI	CET+FOLFIRI	FOLFIRI
N (N RAS WT)	154 (69)	39 (26)	599 (178)	599 (189)
ORR (95% CI), %	59 (46,2; 70,6)	73 (56; 90)	66,3 (58,8; 73,2)	38,6 (31,7; 46,9)
mediana PFS (95% CI), mies.	11,2 (7,6; 14,8)	15 (7; 19)	11,4 (10,0; 14,6)	8,4 (7,4; 9,4)
mediana OS (95% CI), mies.	nie osiągnięta	49 (31; 56)	28,4 (24,7; 31,6)	20,2 (17,0; 24,5)

CET – cetuksymab; CI – przedział ufności; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; N – liczba badanych; ORR – odpowiedź obiektywna; OS – przeżycie całkowite; PAN – panitumumab; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby; RAS – gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza; WT – typ dziki.

Tab. 74. Najważniejsze badania dla pierwszej linii leczenia – bezpieczeństwo (RAS WT).

Punkt końcowy	20060314	PLANET	CRYSTAL	
	PAN+FOLFIRI	PAN+FOLFIRI	CET+FOLFIRI	
N (N RAS WT)	154 (69)	39 (26)	599 (178)	
dowolne zdarzenie niepożądane	dowolnego stopnia, n (%)	69 (100%)	26 (100%)	nie raportowano
	3. lub 4. Stopnia, n (%)	59 (86%)	20 (77%)	144 (81%)
	5. stopnia, n (%)	3 (4%)	1 (4%)	nie raportowano
dowolne poważne zdarzenie niepożądane, n (%)	40 (58%)	7 (27%)	nie raportowano	
przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%)	21 (30%)	3 (12%)	nie raportowano	

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; PAN – panitumumab; RAS – gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza; WT – typ dziki.

Na podstawie powyższych danych EMA wnioskuje o podobnej skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa panitumumabu i cetuksymabu oraz uznała za zasadne poszerzenie wskazań dotyczącego panitumumabu o stosowanie go w pierwszej linii leczenia mCRC w skojarzeniu z FOLFIRI.

6.14 Ocena stosunku korzyści do ryzyka

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]















6.15 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- PRAC⁶ 2014 oraz PRAC 2014a;
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Vectibix[®];
- FDA 2015;
- URPLWMIpB 2012, URPLWMIpB 2011 oraz URPLWMIpB 2010;
- dane z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.

6.15.1 Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

Odnaleziono dwa dokumenty wydane przez Pharmacovigilance Risk Assessment Committee 27 lutego 2014 (PRAC 2014) oraz 13 czerwca 2014 (PRAC 2014a) odnoszące się do panitumumabu.

PRAC 2014

W dokumencie Komisja wskazała na zwiększoną częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu u chorych z guzami litymi (na podstawie badań klinicznych). Zaleciła jednocześnie odniesienie się do tych zdarzeń w dokumencie PSUR.

PRAC 2014a

⁶ ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

W dokumencie Komisja oceniła dokument PSUR dla panitumumabu. Stosunek korzyści do ryzyka panitumumabu jest korzystny. Komisja zaleciła, aby podmiot odpowiedzialny w kolejnym dokumencie PSUR odniósł się do przypadków kardiotoxyczności⁷, w tym niemierności serca oraz choroby niedokrwiennej serca, w szczególności w zakresie dodatkowych zdarzeń niepożądanych w skojarzeniu z fluoropirydynami.

6.15.2 Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

6.15.2.1 Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Reakcje skórne i objawy toksyczności tkanek miękkich

U około 90% chorych leczonych PAN występują reakcje skórne, będące farmakologicznym efektem działania inhibitorów EGFR. Ciężkie reakcje skórne odnotowano u 34%, a zagrażające życiu u < 1% chorych leczonych PAN w skojarzeniu z chemioterapią. Jeżeli u chorego wystąpi reakcja skórna co najmniej stopnia 3. albo jeśli reakcja uznana zostanie za niemożliwą do tolerowania, zalecany jest zmiana schematu dawkowania:

W badaniach klinicznych, w następstwie ciężkich reakcji skórnych (w tym zapalenia jamy ustnej) obserwowano powikłania w postaci zakażeń, w tym posocznicę i martwicze zapalenie powięzi, w rzadkich przypadkach zakończone zgonem, jak również ropnie miejscowe wymagające nacięcia i drenażu. Chorych, u których występują ciężkie reakcje skórne lub objawy toksyczności tkanek miękkich lub reakcje nasilające się podczas stosowania PAN, należy monitorować w celu wykrycia powikłań zapalnych lub zakażeń (w tym zapalenia tkanki łącznej i martwiczego zapalenia powięzi), a w razie konieczności natychmiast poddać odpowiedniemu leczeniu. U chorych leczonych PAN obserwowano zagrażające życiu oraz zakończone zgonem powikłania ze strony skóry i tkanek miękkich, w tym martwicze zapalenie powięzi i posocznicę. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka. W przypadku wystąpienia toksyczności skórnej lub tkanek miękkich, związanej z ciężkimi lub zagrażającymi życiu powikłaniami w postaci zapalenia lub zakażenia, należy wstrzymać lub przerwać stosowanie PAN.

Powikłania płucne

Chorzy z rozpoznany lub obecnym w wywiadzie śródmiąższowym zapaleniem płuc albo zwłóknieniem płuc, zostali wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Przypadki śródmiąższowej choroby płuc, w tym zakończone zgonem, zgłaszano głównie w populacji japońskiej. Jeśli nagle wystąpią lub nasilą się objawy płucne, należy przerwać leczenie PAN, a objawy należy natychmiast rozpoznać. W przypadku rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc, należy trwale przerwać leczenie PAN, a chorego poddać odpowiedniemu leczeniu. U chorych z rozpoznany lub obecnym w wywiadzie śródmiąższowym zapaleniem płuc lub zwłóknieniem płuc, należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające z terapii PAN oraz ryzyko wystąpienia powikłań płucnych.

Zaburzenia gospodarki elektrolitowej

U niektórych chorych zaobserwowano stopniowe zmniejszanie stężenia magnezu w surowicy krwi prowadzące do ciężkiej hipomagnezemii. Należy okresowo monitorować chorych celu wykrycia hipomagnezemii z towarzyszącą hipokalcemią, przed rozpoczęciem leczenia PAN oraz aż do 8 tygodni po jego zakończeniu. Zaobserwowano również inne zaburzenia gospodarki elektrolitowej, w tym hipokaliemię.

Reakcje związane z infuzją

W badaniach klinicznych mCRC leczonego monoterapią lub w skojarzeniu, reakcje związane z infuzją (występujące w czasie 24 godzin od podania jakiegokolwiek infuzji) zgłaszano u około 4% chorych leczonych PAN, z których u < 1% były to reakcje ciężkie.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z infuzją, w tym rzadko raporty z rynku dotyczące zgonów w wyniku tych reakcji. Jeśli w trakcie infuzji lub po wykonaniu infuzji wystąpi ciężka lub zagrażająca życiu reakcja niepożądana (np. skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie, potrzeba zastosowania leczenia pozajelitowego lub anafilaksja), należy przerwać podawanie PAN.

U chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi reakcjami związanymi z infuzją należy zmniejszyć prędkość wlewu. Zaleca się utrzymanie zmniejszonej prędkości wlewu we wszystkich kolejnych infuzjach.

Zgłaszano reakcje nadwrażliwości występujące po upływie ponad 24 godzin od infuzji, w tym zakończony zgonem przypadek obrzęku naczynioruchowego.

Ostra niewydolność nerek

U chorych, u których wystąpiła ciężka biegunka i odwodnienie obserwowano ostrą niewydolność nerek.

Toxyczny wpływ na oko

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, odnotowywano rzadko ciężkie przypadki zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki. Chorzy z objawami wskazującymi na zapalenie rogówki, takimi jak zaostrzenie lub nasilenie zapalenia oka, łzawienia, wrażliwości na światło, niewyraźnego widzenia, bólu lub zaczerwienienia oka, powinni zostać niezwłocznie skierowani do okulisty.

Jeśli rozpoznanie zapalenia rogówki zostanie potwierdzone, należy przerwać (czasowo lub trwale) podawanie PAN. Jeśli zostanie rozpoznane zapalenie rogówki, należy bardzo uważnie rozważyć korzyści i ryzyko wynikające z kontynuacji leczenia.

PAN należy stosować ostrożnie u chorych z zapaleniem rogówki, wrzodziejącym zapaleniem rogówki lub ciężką postacią suchego oka w wywiadzie. Używanie soczewek kontaktowych jest także czynnikiem ryzyka zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki.

Chorzy ze sprawnością stopnia 2. w skali ECOG leczeni PAN w skojarzeniu z chemioterapią

Przed rozpoczęciem podawania PAN w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu mCRC u chorych z 2. stopniem sprawności w skali ECOG zaleca się ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

Korzystny wynik oceny stosunku korzyści do ryzyka nie został udokumentowany u chorych z 2. stopniem sprawności w skali ECOG.

Chorzy w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano ogólnych różnic związanych z bezpieczeństwem stosowania i skutecznością PAN w monoterapii u chorych w podeszłym wieku (> 65 lat). Jednak u tych chorych zgłaszano więcej ciężkich zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu PAN w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI lub FOLFOX niż w przypadku samej chemioterapii.

6.15.2.2 Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Poniższe dane zebrane w tabeli odnoszą się do działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych u chorych na mCRC przyjmujących panitumumab w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią (N=2588), a także zgłaszanych spontanicznie. W obrębie każdej grupy działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Vectibix®.

Tab. 75. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych panitumumabem.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zanokcica	Bardzo często
	Wysypka krostkowa, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie mieszków włosowych, zakażenie miejscowe	Często
	Zakażenie oka, zakażenie powieki	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Bardzo często
	Leukopenia	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często
	Reakcja anafilaktyczna	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia, jadłowstręt, hipomagnezemia	Bardzo często
	Hipokalcemia, odwodnienie, hiperglikemia, hipofosfatemia	Często
Zaburzenia psychiczne	Bezsennaść	Bardzo często
	Niepokój	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, ból głowy	Często
Zaburzenia w obrębie oka	Zapalenie spojówek	Bardzo często
	Zapalenie powiek, wzrost rzęs, nasilone łzawienie, przekrwienie gałki ocznej, zespół suchego oka, świąd oka, podrażnienia oka	Często
	Podrażnienie powiek, zapalenie rogówki	Niezbyt często
	Wrzodziejące zapalenie rogówki	Rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia serca	Częstoskurcz	Często
	Sinica	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepica żył głębokich, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry twarzy	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, kaszel	Bardzo często
	Zator tętnicy płucnej, krwawienie z nosa	Często
	Skurcz oskrzeli, suchość błony śluzowej nosa	Niezbyt często
	Śródmiąższowa choroba płuc	Częstość nieznana*
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, wymioty, ból w jamie brzusznej, zapalenie jamy ustnej, zaparcia	Bardzo często
	Krwawienia z odbytu, suchość w ustach, niestrawność, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie warg, choroba refluksowa przełyku	Często
	Popękane usta	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka**, rumień, świąd, suchość skóry, pęknięcia skóry, trądzik, łysienie	Bardzo często
	Zespół dłoniowo-podeszwy, owrzodzenie skóry, strup, nadmierne owłosienie, łamliwość paznokci, zaburzenia w obrębie paznokci	Często
	Obrzęk naczynioruchowy, hirsutyzm, wrastające paznokcie, oddzielanie się płytki paznokciowej	Niezbyt często
	Martwica skóry, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Bardzo często
	Ból kończyn	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, gorączka, osłabienie, zapalenie błony śluzowej, obrzęk obwodowy	Bardzo często
	Ból w klatce piersiowej, ból, dreszcze	Często
	Reakcje związane z infuzją	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	Bardzo często
	Zmniejszenie stężenia magnezu we krwi	Często

* częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

** wysypka zawiera powszechnie określenia: toksyczność skórna, łuszczenie się skóry, wysypkę złuszczającą, wysypkę grudkowatą, wysypkę swędzącą, wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamistą, wysypkę plamkowo-grudkowatą, uszkodzenie skóry.

Na profil bezpieczeństwa PAN w skojarzeniu z chemioterapią składały się zgłoszone działania niepożądane związane ze stosowaniem PAN (w monoterapii) i działania toksyczne innych

produktów leczniczych stosowanych w schemacie chemioterapii. Nie obserwowano nowych działań toksycznych ani zaostrzenia wcześniej zgłaszanych objawów poza spodziewanym sumowaniem się ich skutków. Do działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych przez chorych przyjmujących panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią należały reakcje skórne. Inne objawy toksyczności, obserwowane częściej w porównaniu z monoterapią, to hipomagnezemia, biegunka i zapalenie jamy ustnej. Wymienione działania toksyczne rzadko prowadziły do przerwania stosowania PAN lub chemioterapii.

Bardzo często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi u $\geq 20\%$ pacjentów były zaburzenia żołądka i jelit, w tym biegunka (50%), nudności (41%), wymioty (27%), zaparcia (23%) i ból w jamie brzusznej (23%); zaburzenia ogólne, w tym uczucie zmęczenia (37%), gorączka (20%); zaburzenia metabolizmu i odżywiania, w tym jadłowstręt (27%); zakażenia i zarażenia pasożytnicze, w tym zanokcica (20%) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, w tym wysypka (45%), trądzikopodobne zapalenie skóry (39%), świąd (35%), rumień (30%) i suchość skóry (22%).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia żołądka i jelit

Jeżeli u chorych wystąpiła biegunka, miała łagodny lub umiarkowany przebieg. Ciężki przebieg biegunki obserwowano u 17% chorych, którym podawano PAN w skojarzeniu z chemioterapią. U chorych z biegunką i odwodnieniem zgłaszano występowanie ostrej niewydolności nerek.

Reakcje związane z infuzją

We wszystkich badaniach klinicznych mCRC leczonego w monoterapii lub w skojarzeniu reakcje związane z infuzją (występujące do 24 godzin po podaniu) obejmujące objawy przedmiotowe i podmiotowe (dreszcze, gorączka lub duszność) były zgłaszane u około 4% chorych otrzymujących PAN, z czego < 1% były ciężkie.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Wysypki skórne dotyczyły na ogół twarzy oraz górnej części klatki piersiowej i pleców, ale mogły obejmować także kończyny. W następstwie ciężkich reakcji skórnych i tkanki podskórnej obserwowano zakażenia (w tym posocznicę) w rzadkich przypadkach zakończone zgonem, jak również zapalenie tkanki łącznej oraz ropnie miejscowe wymagające nacięcia i drenażu. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów reakcji skórnej wyniosła 10 dni, a mediana czasu do ustąpienia po ostatniej dawce PAN wyniosła 28 dni.

Zapalenia okotopaznokciowe były związane z występowaniem obrzęku wałów paznokciowych bocznych palców stóp i dłoni.

Reakcje dermatologiczne (w tym działania na paznokcie) obserwowane u chorych leczonych PAN lub innymi inhibitorami EGFR są związane z farmakologicznym wpływem leczenia.

We wszystkich przeprowadzonych badaniach klinicznych reakcje skórne występowały u 93% chorych przyjmujących PAN w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią. Do zdarzeń tych należały głównie wysypka i trądzikopodobne zapalenie skóry, o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Ciężkie reakcje skórne zgłaszano u 34% chorych, a reakcje skórne zagrażające życiu występowały u < 1% chorych przyjmujących PAN w skojarzeniu z chemioterapią.

U chorych leczonych PAN obserwowano zagrażające życiu oraz zakończone zgonem powikłania w postaci zakażeń, w tym martwicze zapalenie powięzi i posocznice.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki wystąpienia martwicy skóry, zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka

Toksyczny wpływ na oko

U 0,2% do 0,7% chorych uczestniczących w badaniu klinicznym obserwowano wystąpienie innych niż ciężkie przypadków zapalenia rogówki. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu rzadko obserwowano ciężkie przypadki zapalenia rogówki lub wrzodziejącego zapalenia rogówki.

6.15.3 Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach opublikowanych na stronie FDA

W dokumencie wydanym przez FDA w 2015 roku wskazano na ryzyko wystąpienia reakcji skórnych w czasie leczenia panitumumabem. Reakcje te odnotowano u 90% leczonych chorych, a u 15% chorych stosujących panitumumab w monoterapii miały one ciężkie nasilenie.

6.15.4 Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach opublikowanych na stronie URPL

URPLWmiPB 2012

Po zastosowaniu panitumumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią bardzo często występowały ciężkie reakcje skórne (3. stopnia). Do reakcji tych należały rzadkie przypadki martwicy skóry. W kilku przypadkach, w wyniku wystąpienia ciężkich reakcji skórnych po podaniu panitumumabu, odnotowano powikłania zagrażające życiu, takie jak zapalenie tkanki łącznej, posocznica oraz martwicze zapalenie powięzi.

Na podstawie przeglądu danych z badań klinicznych oraz zgłoszeń pojedynczych przypadków otrzymanych po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano pięć przypadków martwiczego zapalenia powięzi związanych z leczeniem panitumumabem. Trzy z nich zakończyły się zgonem, pozostałe dwa miały charakter zagrażający życiu.

Wszystkie przypadki martwiczego zapalenia powięzi odnotowano u chorych w zaawansowanym stadium choroby z przerzutami przy jednoczesnym stosowaniu schematów chemioterapii, z którymi związane było zahamowanie czynności szpiku i/lub upośledzone gojenie się ran. Czterech z pięciu chorych stosowało panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na oksaliplatynie (dwóch chorych dodatkowo otrzymało bewacyzumab). Jeden chory przyjmował panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie.

Chorych, u których występują ciężkie reakcje skórne lub reakcje nasilające się w czasie leczenia, należy obserwować pod kątem zapalenia lub zakażenia, a w przypadku wystąpienia powikłań natychmiast poddać odpowiedniemu leczeniu. Leczenie panitumumabem należy wstrzymać lub przerwać w przypadku wystąpienia toksyczności skórnej z ciężkimi lub zagrażającymi życiu powikłaniami, takimi jak zapalenie lub zakażenia.

URPLWmiPB 2011

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie ciężkie przypadki zapalenia rogówki (1 przypadek) oraz wrzodziejącego zapalenia rogówki (3 przypadki) u chorych leczonych panitumumabem w monoterapii. Zdarzenia te mogą prowadzić do trwałego upośledzenia wzroku (w jednym przypadku wrzodziejące zapalenie rogówki doprowadziło do całkowitej utraty wzroku w jednym oku oraz poważnej utraty wzroku w drugim). W okulistyce wrzodziejące zapalenie rogówki jest nagłym stanem zagrożenia zdrowia.

Chorzy stosujący panitumumab powinni zostać niezwłocznie skierowani do okulisty, jeśli zgłoszą ostre objawy sugerujące zapalenie rogówki bądź nasilenie tych objawów, tj.: zapalenie oka, wzmożone łzawienie, wrażliwość na światło, niewyraźne widzenie, ból oka, zaczerwienienie oka.

Po potwierdzeniu rozpoznania wrzodziejącego zapalenia rogówki należy czasowo odstawić lub przerwać stosowanie panitumumabu. Po ustaleniu rozpoznania zapalenia rogówki należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z kontynuacją leczenia.

Należy zachować ostrożność, stosując panitumumab u chorych z zapaleniem rogówki, wrzodziejącym zapaleniem rogówki lub ciężką postacią suchego oka w wywiadzie. Kolejnym czynnikiem ryzyka zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki jest używanie soczewek kontaktowych.

URPLWmiPB 2010

Panitumumab jest przeciwwskazany u chorych z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości zagrażającymi życiu w wywiadzie. Ciężkie reakcje związane z infuzją są nieprzewidywalne oraz mogą wystąpić w sposób nagły. Leczenie panitumumabem należy trwale przerwać, jeśli u chorego wystąpią ciężkie lub zagrażające życiu reakcje.

U chorych, u których odnotowano łagodne lub umiarkowane reakcje związane z infuzją, należy zmniejszyć prędkość wlewu. Zaleca się stosowanie mniejszej prędkości wlewu także w czasie kolejnych infuzji.

Zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości po upływie ponad 24 godzin od wykonania wlewu. Należy powiadomić chorego o możliwości wystąpienia reakcji opóźnionych oraz o konieczności kontaktu się z lekarzem, jeśli takie reakcje wystąpią.

6.15.5 Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków

Informacje na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Vectibix® (panitumumabum) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [EudraVigilance]. Na stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków / reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG). Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym.

Zgodnie z danymi z dnia 1 kwietnia 2019 roku odnotowano ogółem 3 016 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Vectibix® oraz 3 740 doniesień o działaniach niepożądanych dla substancji czynnej panitumumabum. Najwięcej zdarzeń wystąpiło w populacji pacjentów w wieku od 18 do 85 lat. Najwięcej raportowanych zdarzeń dotyczyło zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów), zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zaburzeń układu nerwowego, powikłań proceduralnych oraz nieprawidłowości w badaniach, a także zaburzeń krwi i układu limfatycznego.

7 Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących PAN+FOLFIRI i CET+FOLFIRI ani badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego dla wymienionych opcji terapeutycznych;
- analiza została wykonana na podstawie zestawienia pojedynczych ramion z badań eksperymentalnych lub badań jednoramiennych;
- uwzględnione badania znacznie różnią się pod względem metodyki, w szczególności pod względem długości okresów obserwacji;
- zestawienie wyników ma jedynie charakter poglądowy, dlatego wnioski wynikające z tego zestawienia mogą wiązać się z pewnym ryzykiem niepewności;
- część wyników z badania Köhne 2012 (Thaler 2012) oraz CRYSTAL (Lang 2013) odczytano z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi ryzyko niepewności;
- w przypadku badania Ocvirk 2010 w części punktów końcowych odnotowano wyniki znacznie różniące się od wyników pozostałych badań oceniających CET+FOLFIRI. Różnice te mogą być spowodowane niewielką liczebnością grupy chorych. Wnioskowanie na podstawie tego badania jest dodatkowo utrudnione ze względu na fakt, że autorzy nie sprecyzowali okresu obserwacji;
- badanie Geredeli 2018 nadal jest w toku trwania oraz nieznanym jest dokładny okres obserwacji pacjentów w momencie odcięcia raportowanych wyników co wpływa na fakt, że w części punktów końcowych odnotowano wyniki znacznie różniące się od wyników pozostałych badań oceniających PAN+FOLFIRI;
- jednym z kryteriów włączenia we wszystkie badania włączonych do analizy (oprócz badania CAPRI-GOIM) było od 0 do 2 punktów w skali sprawności ECOG, co oznacza, że w badaniach tych uczestniczyła populacja szersza niż populacja określona w programie lekowym (0 do 1 punktów); odsetek chorych ze stanem sprawności 2 w skali ECOG był jednak niewielki (nieprzekraczający 10%); chorzy uczestniczący w badaniach mogli mieć zatem niższą sprawność (być w gorszym stanie ogólnym), co z kolei oznacza, że wyniki przez nich uzyskane mogą być gorsze niż w populacji o wyższej sprawności (0-1 punktów), co w przypadku analizy wyników można uznać za podejście konserwatywne;
- we włączonych do analizy badaniach nie istniało kryterium włączenia dotyczące nieresekcyjności przerzutów do wątroby (zgodne z programem lekowym) – w badaniach uczestniczyli chorzy z nieresekcyjną chorobą przerzutową, a nie jedynie z nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby, w związku z czym analizowane wyniki dotyczą populacji szerszej niż populacja docelowa. Należy jednak zauważyć, iż niewątpliwie chorzy z populacji docelowej (z nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby) stanowili część chorych włączonych do analizowanych badań – np. w badaniu Köhne 2012 38%

pacjentów posiadało jedynie nieoperacyjne przerzuty do wątroby, natomiast u kolejnych 48% przerzuty były zlokalizowane w wątrobie oraz innych narządach;

- w ramach przeglądu systematycznego odnaleziono badania przeprowadzone w populacji RAS WT, jednak na ich podstawie nie była możliwa ocena jakości życia chorych oraz szczegółowa ocena profilu bezpieczeństwa interwencji badanej. Zatem wykonano dodatkowy etap przeglądu systematycznego nakierowany na uzupełnienie tych i innych punktów końcowych przy wykorzystaniu danych dla populacji nieznacznie szerszej: KRAS WT. Należy jednak podkreślić, że mutację w genie NRAS u chorych na mCRC stwierdza się znacznie rzadziej niż mutację w genie KRAS (tj. 4,1% vs 34,5% [COSMIC]). Można, zatem przyjąć, że chorzy na mCRC KRAS WT stanowią większość populacji docelowej (RAS WT).
- w przypadku badań oceniających CET+FOLFIRI oceniano jedynie punkty końcowe odnoszące się do skuteczności zbieżne z punktami końcowymi z badań oceniających PAN+FOLFIRI (natomiast w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkie punkty końcowe).

8 Podsumowanie

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia panitumumabem w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w porównaniu z cetuksymabem w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI na podstawie zestawienia badań jednoramiennych lub pojedynczych grup chorych z badań z grupą kontrolną w populacji docelowej (RAS WT) oraz w populacji zbliżonej do populacji docelowej (KRAS WT). Należy podkreślić, że m.in. zróżnicowane okresy obserwacji w badaniach oceniających interwencję i komparator, nie pozwalają na wysunięcie jednoznacznych wniosków. Zestawienie wyników ma zatem charakter bardziej poglądowy niż porównawczy, a jego głównym celem jest potwierdzenie skuteczności panitumumabu w skojarzeniu z FOLFIRI oraz ocena profilu bezpieczeństwa tego schematu. Niemniej jednak należy zauważyć, iż na podstawie analizy przedstawionych dowodów EMA w 2015 r. zdecydowała, że skuteczność i bezpieczeństwo stosowania panitumumabu jest bardzo podobne niezależnie od stosowanego w skojarzeniu schematu chemioterapii. Dodatkowo, na podstawie porównania tych samych badań, które zostały włączone do niniejszej analizy, EMA oceniła, że skuteczność panitumumabu i cetuksymabu w skojarzeniu z FOLFIRI w pierwszej linii leczenia mCRC jest podobna.

Na podstawie uzyskanych wyników i odnalezionych opracowań stwierdzono więc, iż zasadnym jest uznanie analogicznej skuteczności panitumumabu stosowanego w skojarzeniu z FOLFIRI i przyjętego w niniejszej analizie komparatora, a więc i objęciem refundacją tego schematu terapii.

Ocena skuteczności w populacji RAS WT

Mediana przeżycia całkowitego w badaniach oceniającym schemat PAN+FOLFIRI wyniosła 49 miesięcy (badanie PLANET-TTD) oraz 26 miesięcy (badanie Geredeli 2018). Niższą medianę OS odnotowano u chorych leczonych schematem CET+FOLFIRI (do 33,1 miesiąca). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła od 11,2 do 15 miesięcy u chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI. Zbliżoną medianę PFS odnotowano także u chorych leczonych schematem CET+FOLFIRI (do 11,4 miesiąca). Należy uznać, że przeżycie całkowite oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby (mediana) są najbardziej miarodajnymi punktami końcowymi w zestawieniu badań o zróżnicowanym czasie, w jakim obserwowano chorych, gdyż jest najmniej wrażliwy na różnice w okresach obserwacji. U chorych leczonych PAN+FOLFIRI mediana czasu do wystąpienia progresji wyniosła 13 miesięcy.

Kontrolę choroby odnotowano u zdecydowanej większości chorych (91,2%) leczonych PAN+FOLFIRI. U chorych stosujących CET+FOLFIRI obserwowano zbliżone wyniki (90,3-93,4%). Obiektywna odpowiedź wystąpiła u podobnego odsetka chorych w grupach PAN+FOLFIRI oraz CET+FOLFIRI (59-73%). Odpowiedź całkowitą odnotowano u 2,9-4,7% chorych leczonych PAN+FOLFIRI oraz u 1,1-6,5% chorych w grupach CET+FOLFIRI, a odpowiedź częściową w grupach PAN+FOLFIRI u ponad połowy chorych, tj. 55,9-78,1% (podobne wyniki uzyskano również w grupach CET+FOLFIRI, tj. do 65,2%). U chorych leczonych PAN+FOLFIRI stabilizacja choroby wystąpiła u od 7,8% do 32,4% chorych oraz u od 15,2% do 28,3% chorych w grupie CET+FOLFIRI. Progresję choroby odnotowano u od 7,4% do 9,4% chorych w grupach PAN+FOLFIRI oraz od 3,6% do 9,7% chorych w grupach CET+FOLFIRI. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie u chorych leczonych PAN+FOLFIRI wynosiła 13 miesięcy.

Wykonanie resekcji możliwe było u 13% chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI w horyzoncie 39,5 tygodnia oraz u 53,8% chorych leczonych PAN+FOLFIRI w horyzoncie 132 tygodni, natomiast w przypadku resekcji całkowitej możliwe było jej przeprowadzenie u 5,8% chorych.

W dokumencie zidentyfikowanym w ramach dodatkowego wyszukiwania również EMA wniosowała o podobnej skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa PAN+FOLFIRI i CET+FOLFIRI oraz uznała za zasadne poszerzenie wskazania dotyczącego panitumumabu o stosowanie go w pierwszej linii leczenia mCRC w skojarzeniu z FOLFIRI.

Ocena skuteczności w populacji KRAS WT

W większości analizowanych podskal oceniających jakość życia u chorych leczonych PAN+FOLFIRI odnotowano poprawę w porównaniu z wartościami początkowymi, nawet jeśli zmiany te nie były istotne klinicznie. Poprawę jakości życia odnotowano także u chorych przyjmujących CET+FOLFIRI. Co więcej, poprawę jakości życia zaobserwowano również u chorych leczonych PAN+FOLFIRI, u których wystąpiły zaburzenia skóry w co najmniej 2. stopniu nasilenia. Niemal 70% chorych leczonych PAN+FOLFIRI poddano hospitalizacji, przy czym z dużym prawdopodobieństwem można stwierdzić, że u większości z nich powodem leczenia szpitalnego była chemioterapia.

Mediana przeżycia całkowitego w badaniu oceniającym schemat PAN+FOLFIRI wyniosła 41 miesięcy. Niższą medianę OS odnotowano u chorych leczonych schematem CET+FOLFIRI – od 19,9 miesiąca do 23,5 miesiąca. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu oceniającym schemat PAN+FOLFIRI wynosiła 14 miesięcy. Niższą medianę PFS odnotowano u chorych leczonych schematem CET+FOLFIRI – od 8,4 miesiąca do 9,9 miesiąca.

Progresja i zgon wystąpiła u 51% chorych przyjmujących PAN+FOLFIRI. Wśród chorych leczonych CET+FOLFIRI progresja lub zgon występowały u od 44 do 84% chorych (w zależności od długości okresu obserwacji). U chorych leczonych PAN+FOLFIRI mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia wynosiła 6-7 miesięcy. W grupie PAN+FOLFIRI remisję odnotowano po 3 miesiącach (mediana), a czas jej trwania wyniósł niemal 9 miesięcy (mediana).

Obiektywna odpowiedź wystąpiła u podobnego odsetka chorych w grupach PAN+FOLFIRI oraz CET+FOLFIRI (50-67%). Chorzy, u których wystąpiły zaburzenia skóry w co najmniej 2. stopniu nasilenia częściej odpowiadali na leczenie niż chorzy, u których zaburzenia te odnotowano maksymalnie w 1. stopniu nasilenia.

Wykonanie resekcji możliwe było u 46% chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI w horyzoncie 132 tygodni. Resekcję R0 (w tym także resekcję przerzutów do wątroby) oraz jedynie przerzutów do wątroby wykonano u ok. 8% chorych stosujących schemat PAN+FOLFIRI. Ponadto, możliwe było wykonanie resekcji R0 przerzutów do wątroby u chorych z przerzutami jedynie do wątroby u 19% chorych. Natomiast u chorych leczonych schematem CET+FOLFIRI resekcję przerzutów przeprowadzono u od ok. 8 do 12%.

Ocena bezpieczeństwa w populacji RAS WT

W badaniu PLANET-TTD nie odnotowano żadnego przypadku zgonu spowodowanego stosowaniem terapii skojarzonej PAN+FOLFIRI. Zdarzenie niepożądane zakończone zgonem zaobserwowano natomiast u 11,5% chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI.

Ciężkie działania niepożądane ogółem obserwowano u 29% chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI w badaniu Köhne 2012, natomiast w badaniu PLANET-TTD nie odnotowano żadnego ciężkiego działania niepożądanego, z kolei działania niepożądane ogółem oraz w 3. lub 4. stopniu nasilenia odnotowano u odpowiednio 100% i 61,5-72,5%. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 58% stosujących schemat PAN+FOLFIRI w badaniu Köhne 2012 oraz u 27% stosujących schemat PAN+FOLFIRI w badaniu PLANET-TTD. W badaniach oceniających CET+FOLFIRI nie przedstawiono częstości występowania wyżej wymienionych kategorii.

Zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u wszystkich chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI, a zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia odnotowano u 76,9% i u 85,5% chorych (odpowiednio w badaniu PLANET-TTD i w badaniu Köhne 2012). U chorych stosujących schemat CET+FOLFIRI zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia wystąpiły u zbliżonego odsetka chorych (80,9%). W badaniach oceniających CET+FOLFIRI wśród zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia nasilenia najczęściej występowały zaburzenia skóry (70,3%), nudności/wymioty (35,6%), biegunkę (do 31,2%) oraz zmęczenie (30,6%). Natomiast wśród najczęstszych zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia odnotowano neutropenię (30,9%), zaburzenia skóry (24,7%), wysypkę (23,2%) oraz biegunkę (14,6%).

Ocena bezpieczeństwa w populacji KRAS WT

Ciężkie działania niepożądane ogółem odnotowano u 5% chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI. W badaniach oceniających CET+FOLFIRI nie przedstawiono częstości występowania ciężkich działań niepożądanych.

Ogółem działania niepożądane odnotowano u 59% leczonych PAN+FOLFIRI. Najczęściej raportowano neutropenię (10%), biegunkę (10%), zapalenie spojówek (5%) oraz astenię (5%). Pozostałe wymienione działania niepożądane nie wystąpiły u żadnego chorego (neutropatia oraz utrata apetytu). Natomiast u chorych leczonych CET+FOLFIRI działania niepożądane ogółem odnotowano u 36% leczonych. Najczęściej raportowano neutropenię (11%) oraz biegunkę (7%). Pozostałe wymienione działania niepożądane nie wystąpiły u żadnego chorego.

Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych PAN+FOLFIRI najczęściej występowała biegunka (15%) oraz wymioty (3,5%). Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano jedynie u około 2% chorych. Zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia odnotowano u ok. 75% chorych leczonych PAN+FOLFIRI oraz u ponad 80% chorych stosujących CET+FOLFIRI (badanie CRYSTAL).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych ogółem w ramach poszczególnych kategorii w grupach PAN+FOLFIRI zaliczono zaburzenia skóry, włosów lub paznokci (98%), suchość skóry i zaburzenia oka (45%), wysypkę (43%), trądzik (34%), zapalenie spojówek (27%), zaburzenia włosów (31%), łysienie i zaburzenia paznokci (29%), świąd (24%), pęknięcie skóry i zanokcicę (23%) oraz trądzikopodobne zapalenie skóry (22%). Z kolei w 3. lub 4. stopniu najczęściej raportowano zaburzenia skóry, włosów lub paznokci (34%), zaburzenia skóry (29%), neutropenię (27%) oraz biegunkę (23%).

W grupach CET+FOLFIRI najczęściej występującymi zdarzeniami niepożadanymi ogółem były: hematotoksyczność (88%), zaburzenia skóry (87%), osutka trądzikopodobna (77%), hepatotoksyczność (67%), biegunka (57%), ból i zmęczenie (50%), nudności (48%), zakażenie (46%), zapalenie jamy ustnej (42%), zanokcica i hipokaliemia (37%), hipomagnezemia, hipokalcemia i łuszczenie się skóry (35%), łysienie (31%), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa

(27%), zaparcia (26%), wymioty (25%) oraz hipertonia, krwotok i polineuropatia (21%). W 3. lub 4. stopniu do najczęstszych zdarzeń zaliczono neutropenię (do 31%), zaburzenia skóry (do 26%) oraz hematotoksyczność (25%).

U chorych leczonych PAN+FOLFIRI mediana czasu do wystąpienia pierwszego zaburzenia skóry, włosów i paznokci ogółem wyniosła 8 dni (nie osiągnięto mediany w przypadku tych zaburzeń w 3. lub 4. stopniu nasilenia). Z kolei mediana czasu trwania tych zaburzeń ogółem wyniosła 452 dni, a mediana czasu trwania zaburzeń w 3. lub 4. stopniu nasilenia jedynie 32 dni. Zaburzenia skóry, włosów lub paznokci ogółem oraz 3. lub 4. stopniu nasilenia ustąpiły po 103 dniach (mediana).

Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u ok 8% chorych leczonych schematem PAN+FOLFIRI. W badaniu PLANET-TTD (publikacja Carrato 2017) nie odnotowano żadnego przypadku zgonu spowodowanego stosowaniem terapii skojarzonej PAN+FOLFIRI. Dla badań oceniających CET+FOLFIRI nie podano informacji odnośnie zgonów spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi, jednak podano informację, że nie odnotowano żadnego przypadku zgonu spowodowanego stosowaniem cetuksymabu.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W dokumentach uwzględnionych w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa jako główne zagrożenie wskazywano na zaburzenia skóry. Należy jednak zaznaczyć, że są one spodziewanym efektem terapii anty-EGFR. Wśród dodatkowych zagrożeń wymieniono zaburzenia w obrębie oka, zapalenia jamy ustnej oraz błony śluzowej jamy ustnej, śródmiąższową chorobę płuc, zaburzenia gospodarki elektrolitowej, biegunkę, odwodnienie oraz zaburzenia związane z podaniem leku oraz reakcje nadwrażliwości, a także zatorowość płucną. [REDACTED]

Na podstawie powyższych danych, można przyjąć, że PAN+FOLFIRI oraz CET+FOLFIRI wykazują zbliżoną skuteczność w I linii leczenia dorosłych chorych na mCRC oraz cechuje je zbliżony profil bezpieczeństwa.

9 Dyskusja

Wyniki niniejszej analizy wskazują, że panitumumab w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI jest skuteczną opcją terapeutyczną w I linii leczenia chorych na mCRC z genami RAS typu dzikiego, o akceptowalnym i dobrze przebadanym profilu bezpieczeństwa. Skuteczność i bezpieczeństwo PAN+FOLFIRI wydają się porównywalne ze schematem CET+FOLFIRI. Również EMA w swojej ocenie wskazała na podobną skuteczność tych dwóch inhibitorów EGFR stosowanych w skojarzeniu z FOLFIRI w pierwszej linii leczenia mCRC. Oczywiście wnioskowanie to obarczone jest określoną niepewnością, gdyż możliwe było przeprowadzenie jedynie zestawienia wyników badań jednoramiennych lub pojedynczych grup z badań, które różniły się między sobą okresem obserwacji. Za wyjątek należy uznać parametr OS i PFS, które są najmniej wrażliwymi punktami końcowymi na różnice w okresie obserwacji⁸. Dzięki temu możliwe jest porównanie tych punktów końcowych pomiędzy różnymi badaniami o różnych okresach obserwacji (choć nadal należy pamiętać o innych możliwych czynnikach różniących badania, mogących wpływać na wyniki). W związku z powyższym, porównanie median OS i PFS pomiędzy schematami PAN+FOLFIRI i CET+FOLFIRI w niniejszej analizie ma stosunkowo wysoką wiarygodność, a na jego podstawie można wnioskować, że skuteczność tych schematów jest zbliżona.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach z grupą chorych odpowiadającą w pełni populacji docelowej (wyniki uzupełniono także o dane dla populacji chorych KRAS WT, która jest zbliżona do populacji docelowej), jednak do analizy włączano wyniki dla pojedynczych grup chorych z różnych badań, o zróżnicowanym okresie obserwacji. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest niska.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono zarówno eksperymentalne badania kliniczne, jak i badania obserwacyjne. Ponadto, stwierdzono, iż dane uzyskane w badaniach klinicznych pokrywają się z wynikami przedstawionymi w badaniach obserwacyjnych, co pozwala wnioskować o ich znacznej wiarygodności. Badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono jedno opracowanie wtórne (Chen 2016), w którym włączono jedno badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa schematu PAN+FOLFIRI w populacji docelowej. Włączone badanie pierwotne zostało uwzględnione również w niniejszym opracowaniu. Metaanaliza zawarta w opracowaniu Chen 2016 odnosiła się do szerszej populacji niż populacja docelowa z tego powodu nie jest możliwe porównanie wyników niniejszego opracowania do opublikowanego opracowania. Niemniej wyniki przeprowadzonej metaanalizy w opracowaniu Chen 2016 wskazują, że panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie jest skuteczny i dobrze tolerowany w leczeniu pacjentów z mCRC, zwłaszcza u pacjentów z guzami KRAS bez mutacji.

⁸ W przypadku PFS ocenianym parametrem jest mediana tego czasu, tj. okres, w którym połowa badanych chorych nie miała progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. W związku z tym, w przypadku tego parametru okres obserwacji nie ma istotnego znaczenia

W dokumencie EMA zidentyfikowanym w ramach dodatkowego wyszukiwania również wnioskowano o podobnej skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa PAN+FOLFIRI i CET+FOLFIRI. EMA uznała za zasadne poszerzenie wskazania dotyczącego panitumumabu o stosowanie go w pierwszej linii leczenia mCRC w skojarzeniu z FOLFIRI.

We wszystkich analizowanych badaniach oceniających PAN+FOLFIRI wskazano na bardzo wysoką częstość występowania zaburzeń skóry. Należy jednak zaznaczyć, że zdarzenia te są spodziewanym efektem terapii anty-EGFR, a dodatkowo chorzy, u których obserwowano zaburzenia skóry o co najmniej 2. stopniu nasilenia odpowiadali na leczenie lepiej niż chorzy z zaburzeniami o niższych stopniach nasilenia.

W badaniu klinicznym oceniającym PAN+FOLFIRI, autorzy wnioskują, że schemat ten jest skuteczną terapią w I linii leczenia chorych na mCRC z genami RAS typu dzikiego. Skuteczność i bezpieczeństwo jest zbliżone do schematu CET+FOLFIRI stosowanego w tej samej populacji [Karthaus 2014].

10 Załączniki

10.1 Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tab. 76. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap – data ostatniego przeszukiwania: 12.03.2019 r.

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline	Wyniki w bazie The Cochrane Library	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]**
#1	(colorectal OR colon OR colonic OR rectum OR rectal OR bowel* OR intestin*)	908 617	51 773	1 016 500
#2	(carcinoma* OR cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR adenocarcinoma*)	3 979 330	164 514	3 939 880
#3	#1 AND #2	351 192	21 418	411 792
#4	(CRC OR mCRC)	36 168	2 966	48 523
#5	#3 OR #4	360 830	21 914	415 073
#6	(panitumumab OR panatimumab OR Vectibix OR vectibex OR "ABX EGF" OR "ABX-EGF")	1 629	412	3 896
#7	#5 AND #6	1 179	16*	2 378
#8	("systematic review" OR "literature review" OR "literature search" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis" OR systematic*)	585 568	n.d.	379 936
#9	#7 AND #8	91	n.d.	155

* publikacje odnalezione w bazach Cochrane Reviews, Cochrane Protocols i Clinical Answers (I etap),

** dodatkowo tn dla #6 oraz pt dla #8.

n.d. – nie dotyczy.

Tab. 77. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II i III etap – data ostatniego przeszukiwania: 12.03.2019 r.

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline	Wyniki w bazie The Cochrane Library	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]**
#1	(colorectal OR colon OR colonic OR rectum OR rectal OR bowel* OR intestin*)	908 617	51 773	1 016 500
#2	(carcinoma* OR cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR adenocarcinoma*)	3 979 330	164 514	3 939 880
#3	#1 AND #2	351 192	21 418	411 792

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline	Wyniki w bazie The Cochrane Library	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]**
#4	{CRC OR mCRC}	36 168	2 966	48 523
#5	#3 OR #4	360 830	21 914	415 073
#6	{panitumumab OR panatimumab OR Vectibix OR vectibex OR "ABX EGF" OR "ABX-EGF"}	1 629	412	3 896
#7	{cetuximab or cetuxymab or cetuksimab or "c 225" or c225 or "imc-c225" or "imc 225" or "imc c225" or imc225 or "imcc 225" or "imcc225" or "mab c225" or erbitux}	6 864	1 715	15 244
#8	#6 OR #7	7 426	2 009	16 499
#9	FOLFIRI	1 293	614	3 136
#10	{Leucovorin OR Leukovorin OR Leukovorin OR lencovorin OR leukovorin OR "Folinic Acid" OR "Folinic Acid-SF" OR Wellcovorin OR Citrovorum OR "Calcium Folate"}	12 843	3 140	12 790
#11	{fluorouracil or "5-fluorouracil" or "5 fluorouracil" or 5fluorouracil or "fluoro uracil" or fluorouracil or 5fu or "5 fu" or "5-fu" or ribofluor or fluoracetyl or "5-hu" or "5 hu" or 5hu or adrucil or carac or neofluor or fluoroplex or flurodex or fluorouracile or onkofluor or efudix or "fluoro-uracile" or "fluoro uracile" or efudex or accu-site or effluderm or f6627 or fluoroblastin or fluouracil or fluracil or fluoracilium or fluril or "fluro uracil" or fluoblastin or "nsc 18913" or "nsc 19893" or nsc18913 or nsc19893 or "ro 2-9757" or "ro 2 9757" or ro2-9757 or "ro2 9757" or verrumal}	59 390	9 742	59 700
#12	{irinotecan or campto or arinotec or iricam or irinotesin or irinoxin or javadolin or noxecan or symtecan or xavetta or camptosar or camptothecin or topotecin or "cpt 11" or "cpt-11" or cpt11 or irinotecan or "sn 38 11" or "sn-38-11" or kn012 or nk012 or "sn 38" or "sn-38" or sn38}	18 500	2 158	24 640
#13	#10 AND #11 AND #12	2 542	799	2 472
#14	#9 OR #13	2 997	1 113	4 770
#15	#5 AND #8 AND #14	571	225*	1 200
#16	{study OR studies OR trial* OR trial OR random* OR randomised OR randomized OR controlled OR control OR prospectiv* OR comparativ* OR cohort* OR retrospectiv* OR observational OR "cross-sectional" OR "cross	13 601 796	n.d.	14 630 379

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline	Wyniki w bazie The Cochrane Library	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]**
	sectional" OR "follow-up" OR "clinical trial" OR blind* OR mask*)			
#17	#15 AND #16	396	n.d.	969

* publikacje odnalezione w bazie Trials (II i III etap),

** dodatkowo tn dla #6, #7, #10, #11 i #12 oraz pt dla #16.

n.d. – nie dotyczy.

10.2 Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tab. 78. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych – data ostatniego przeszukiwania: 12. 03. 2019 r.

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	panitumumab OR Vectibix	33
II etap		
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	panitumumab OR Vectibix	18
U. S. National Library of Medicine https://www.clinicaltrials.gov/	(panitumumab OR Vectibix) AND FOLFIRI	28
EU Clinical Trials Register https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	(panitumumab OR Vectibix) AND FOLFIRI	20

10.3 Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

10.3.1 Badanie Dawoud 2014

Dawoud 2014
METODYKA
<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, z grupą kontrolną (W analizie uwzględniono dane jedynie dla grupy chorych z populacji docelowej stosujących CET+FOLFIRI).</p> <p>Przydział chorych do grup: chorzy leczeni między styczniem 2007 a październikiem 2012 byli przydzielani do grup;</p> <p>Skala NOS: 9/9 pkt;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: nie utracono żadnego chorego (badanie retrospektywne);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIID;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Zjednoczone Emiraty Arabskie);</p>

Dawoud 2014

Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji wynosiła 104 tygodnie (informacja uzyskana od autora badania);

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: superiority.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- histologicznie lub cytologicznie potwierdzona obecność nieresekcyjnego gruczolaka okrężnicy lub odbytnicy;
- obecność co najmniej 1 jednowymiarowo mierzalnej zmiany o wielkości ≥ 10 mm, którą można ocenić za pomocą zmodyfikowanych kryteriów RECIST;
- brak mutacji w genie KRAS (typ dziki) potwierdzony przez centralne laboratorium na podstawie zwalidowanych metod analitycznych oraz wytycznych regulacyjnych;
- od 0 do 2 punktów w skali sprawności ECOG;
- wiek ≥ 18 r.ż.;
- odpowiednie wyniki badań: koagulacji, czynności metabolicznej, czynności nerek i wątroby oraz brak zaburzeń hematologicznych.

Kryteria wykluczenia:

- wcześniejsze lub współistniejące przerzuty do centralnego układu nerwowego;
- mutacja w genie KRAS,
- wcześniejsze stosowanie chemioterapii lub innej terapii przeciwnowotworowej w leczeniu mCRC;
- istotna klinicznie choroba serca;
- istotna klinicznie obwodowa neuropatia czuciowa;
- aktywne nieswoiste zapalenie jelit;
- wcześniejsza, aktywna lub o niekontrolowanym krwawieniu choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy;
- wcześniejsze śródmiąższowe zapalenie płuc;
- wcześniej występująca zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich lub inne istotne choroby żył;
- wcześniejsza skaza krwotoczna i/lub koagulopatia (z wyjątkiem koagulopatii kontrolowanej za pomocą leczenia przeciwzakrzepowego).

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (PAN+FOLFIRI)	
Liczba chorych	22	
Mężczyźni, n (%)	14 (63,6)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	65 (44; 76)	
Wiek > 65 r.ż., n (%)	10 (45,5)	
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	12 (54,5)
	1	8 (36,4)
	2	2 (9,1)
Rozpoznanie, n (%)	Rak okrężnicy	15 (68,2)
	Rak odbytnicy	7 (31,8)
Wcześniejsza terapia adjuwantowa, n (%)	Chemioterapia	10 (45,5)
	Radioterapia	7 (31,8)
	Wątroba	17 (77,3)

Dawoud 2014		
Lokalizacja przerzutów, n (%)	Wyłącznie wątroba	4 (18,2)
	Płuco	10 (45,5)
	Węzły chłonne	6 (27,3)
	Otrzewna	3 (13,6)
	Inne	7 (31,8)
Liczba narządów, w których wystąpiły przerzuty, n (%)	1	8 (36,4)
	2	6 (27,3)
	3	5 (22,7)
	>3	1 (4,5)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: Schemat leczenia panitumumab + FOLFIRI był podawany co 14 dni. Panitumumab podawano dożylnie w dawce 6 mg/kg przez 60 minut. Panitumumab podawano przed schematem FOLFIRI. Leki wchodzące w skład schematu FOLFIRI podawano w następujących dawkach: irynotekan (180 mg/m² pc.) podczas infuzji dożylnej przez 60-90 minut; leukoworyna (400 mg/m² pc.) podczas infuzji dożylnej przez 120 minut; fluorouracyl (400 mg/m² pc.) w bolusie, a następnie w dawce 2 400 mg/m² pc. we wlewie ciągłym przez 46 godzin. Leczenie stosowano do czasu progresji choroby lub do nieakceptowalnej toksyczności.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia wolny od progresji choroby; • czas do wystąpienia progresji; • czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia; • czas do wystąpienia remisji; • czas trwania remisji; • odpowiedź na leczenie: kontrola choroby, odpowiedź obiektywna, odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, stabilizacja choroby, progresja choroby; • resekcja; • profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak. 		

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; NOS – The Newcastle-Ottawa Scale; AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; KRAS – V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; RECIST – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; mCRC – rak jelita grubego z przerzutami.

10.3.2 Badanie Degirmencioglu 2019

Degimencioglu 2019
METODYKA
<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne (W analizie uwzględniono dane jedynie dla grupy chorych z populacji docelowej stosujących PAN+FOLFIRI oraz CET+FOLFIRI).</p> <p>Przydział chorych do grup: chorzy ze zdiagnozowanym KRAS typu dzikiego w przebiegu choroby mCRC, których dokumentację medyczną uzyskano z 18 ośrodków medycznych;</p> <p>Skala NOS: 8/9 pkt;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: nie utracono żadnego chorego (badanie retrospektywne);</p>

Degimencioglu 2019

Klasyfikacja AOTMiT: w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa;

Sponsor: b/d;

Liczba ośrodków: 18 (Turcja);

Okres obserwacji: b/d;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: superiority.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- zdiagnozowana obecność gruczolakoraka CRC;
- brak mutacji w genie KRAS (typ dziki);
- otrzymywanie chemioterapii w skojarzeniu z bewacyzumabem, cetuksymabem oraz panitumumabem jako terapii pierwszego rzutu w jednym z ośrodków biorącym udział w badaniu.

Kryteria wykluczenia:

- niespełnienie kryteriów włączenia.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu)	
Liczba chorych	238	
Mężczyźni, n (%)	152 (64,3%)	
Kobiety, n (%)	85 (35,7%)	
Wiek, mediana \pm SD (zakres) [lata]	58,0 \pm 10,9 (27; 85)	
Lokalizacja guza, n (%)	jełito ślepe	13 (5,5%)
	wstępnica	28 (11,8%)
	zstępnicza	26 (10,9%)
	esiczo-odbityczna	66 (27,7%)
	odbytnica	89 (37,4%)
	poprzecznicza	16 (6,7%)
	przeżuty w momencie rozpoznania	150 (63,0%)
	płuco	35 (14,7%)
	wątroba	125 (52,5%)
	rak otrzewnej	32 (13,4%)
inne (kość, mózg, jajnik)	10 (4,2%)	
Schematy chemioterapii, n (%)	FOLFIRI	136 (57,1%)
	FOLFOX	102 (42,9%)
Przeciwciała monoklonalne, n (%)	bewacyzumab	114 (47,9%)
	cetuksymab	32 (13,4%)
	panitumumab	92 (38,7%)
Status KRAS, n (%)	typu dzikiego	200 (84,0%)
	kodon 13 typu dzikiego	8 (3,4%)
	kodon 12 i 13 typu dzikiego	30 (12,6%)

Degimencioglu 2019
INTERWENCJA
Interwencja badana: Schematy leczenia: panitumumab + FOLFIRI; panitumumab + FOLFOX; bewacyzumab + FOLFIRI; bewacyzumab + FOLFOX; cetuksymab + FOLFIRI; cetuksymab + FOLFOX.
PUNKTY KOŃCOWE
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; • czas przeżycia wolny od progresji choroby. Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa.

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; CET – cetuksymab; CRC – rak jelita grubego; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracil; KRAS – V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; NOS – The Newcastle-Ottawa Scale; PAN – panitumumab; SD – odchylenie standardowe.

10.3.3 Badanie Köhne 2012

Köhne 2012 wraz z protokołem i publikacją Thaler 2012 oraz pełnotekstowa publikacja Karthaus 2016
METODYKA
Badanie eksperymentalne, wie lośrodkowe, mię dzynarodowe, je dno ramienne, otwarte Opis utraty chorych z badania: łącznie 81 (94,2%) chorych przerwało leczenie panitumumabem z następujących powodów: progresja choroby w ocenie radiograficznej - 27 (31,4%), zdarzenia niepożądane - 25 (29,1%). Chemioterapię przerwało ogółem 82 chorych (95,3%) z następujących powodów: progresja choroby w ocenie radiograficznej - 22 (25,6%), zdarzenia niepożądane - 19 (22,1%). Skala NICE: 7/8 pkt; Wyniki dla populacji ITT: tak; Klasyfikacja AOTMiT: w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa; Sponsor: Amgen (Europe) GmbH.; Liczba ośrodków: 36 (Austria, Belgia, Francja, Niemcy, Szwecja); Okres obserwacji: średnia (SD) okresu obserwacji wynosiła 39,5 tygodni (16,7); Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$; Podjęcie do testowania hipotezy: n/d.
POPULACJA
Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż.; • histologicznie lub cytologicznie potwierdzony mCRC, który można ocenić za pomocą badania obrazowego; • od 0 do 2 punktów w skali sprawności ECOG; • ocena wszystkich zmian chorobowych co najmniej 28 dni przed rozpoczęciem badania oraz dostępność pobranych wycinków tkanek guza pierwotnego lub przerzutów; • nieresekcyjność mCRC (na podstawie protokołu do badania, w którym zapisano, że choro ba mogła w efekcie leczenia stać się resekcyjna, co pozwala na wnioskowanie, że w momencie włączenia do badania była nieresekcyjna). Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze stosowanie terapii systemowej (także anty-EGFR) w leczeniu mCRC (z wyjątkiem schematu chemioterapii adjuwantowej opartej na związkach fluoropirymidyny podanej nie wcześniej niż 6 mies. przed włączeniem do badania);

Köhne 2012 wraz z protokołem i publikacją Thaler 2012 oraz pełnotekstowa publikacja Karthaus 2016		
<ul style="list-style-type: none"> • radioterapia w czasie 14 dni przed włączeniem do badania (wszystkie zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia radioterapeutycznego powinny ustąpić przed włączeniem chorego do badania); • nieleczone i dające objawy przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego lub istotne choroby układu naczyniowo-sercowego. • Brak mutacji w genie KRAS nie stanowił kryterium włączenia, jednak w badaniu przeprowadzono testy genetyczne oceniające status tego genu, na podstawie których wyłoniona została podgrupa chorych, u których nie stwierdzono obecności mutacji w genie KRAS. 		
Dane demograficzne - dane dla populacji RAS WT		
Parametr	Grupa badana (PAN+FOLFIRI)	
Liczba chorych	69	
Mężczyźni, n (%)	55 (79,7)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	65,0 (38,0; 84,0)	
Rasa biała, n (%)	66 (95,7)	
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0 – 1	66 (95,7)
	2	3 (4,3)
Rozpoznanie, n (%)	Rak okrężnicy	40 (58,0)
	Rak odbytnicy	29 (42,0)
Czas od rozpoznania mCRC, mediana (zakres) [mies.]	1,1 (0,0; 29,0)	
Liczba narządów w których wystąpiły przerzuty, n (%)	1	30 (43,5)
	2	22 (31,9)
	≥3	17 (24,6)
Lokalizacja przerzutów, n (%)	Wyłącznie wątroba	26 (37,7)
	Wątroba i inne narządy	33 (47,8)
	Wyłącznie inne narządy	10 (14,5)
Suma najdłuższych średnic mierzalnych zmian, mediana (zakres) [mm]	135,5 (20,0; 381,0)	
Dane demograficzne - dane dla populacji KRAS WT		
Parametr	Grupa badana (PAN+FOLFIRI)	
Liczba chorych	86	
Mężczyźni, n (%)	67 (77,9)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	63,5 (21; 84)	
Wiek w podziale na podgrupy, n (%)	< 65 r.ż.	45 (52,3)
	≥ 65 r.ż.	41 (47,7)
	< 75 r.ż.	80 (93,0)
	≥ 75 r.ż.	6 (7,0)
Rasa, n (%)	Rasa biała	83 (96,5)
	Czarna	2 (2,3)
	Latynoamerykańska	0 (0,0)
	Japońska	1 (1,2)

Köhne 2012 wraz z protokołem i publikacją Thaler 2012 oraz pełnotekstowa publikacja Karthaus 2016		
Rozpoznanie, n (%)	Rak okrężnicy	50 (58,1)
	Rak odbytnicy	36 (41,9)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	46 (53,5)
	1	36 (41,9)
	2	3 (3,5)
	3	1 (1,2)**
Wcześniejsze leczenie adjuwantowe, n (%)		15 (17,4)
Liczba narządów w których wystąpiły przerzuty, n (%)	1	37 (43,0)
	2	26 (30,2)
	≥3	23 (26,7)
Lokalizacja przerzutów, n (%)	Wyłącznie wątroba	31 (36,0)
	Wątroba i inne narządy	41 (47,7)
	Wyłącznie inne narządy	14 (16,3)
Jakość życia w ocenie chorego*, średnia (SD)	Wskaźnik stanu zdrowia zgodnie ze skalą EQ-5D	0,81 (0,22)
	Ocena stanu zdrowia zgodnie ze skalą EQ-5D	71,7 (20,1)
	Ocena stanu zdrowia zgodnie ze skalą QLQ-C30	64,4 (22,5)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: Schemat leczenia panitumumab + FOLFIRI był podawany co 14 dni. Panitumumab podawano dożylnie w dawce 6mg/kg przez 60 minut (±15minut). W przypadku wykazania przez chorego tolerancji, kolejne wlewy podawano przez 30 minut (±10 minut). Panitumumab podawano przed schematem FOLFIRI.</p> <p>Leki wchodzące w skład schematu FOLFIRI podawano w następujących dawkach: irynotekan (180mg/m²) podczas infuzji dożylnej przez 90 minut (±15 minut); leukoworyna (400 mg/m²) podczas infuzji dożylnej przez 120 (±15minut) (irynotekan i leukoworynę podawano po kolei lub równolegle); fluorouracyl (400 mg/m²) w bolusie, a następnie w dawce 2,400-3,000 mg/m² we wlewie ciągłym przez 46 godzin (±2 godziny).</p> <p>Leczenie stosowano do czasu progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody chorego na udział w badaniu. Jeśli u chorego wstrzymano bądź przerwano leczenie PAN z powodu zdarzeń niepożądanych, kontynuowano podawanie FOLFIRI (taką samą zasadę stosowano w przypadku schematu FOLFIRI).</p> <p>Średnia (SD) wynosiła: dla dawki PAN - 5,8 mg/kg (0,5) (u wszystkich chorych włączonych do badania), dla skumulowanej dawki PAN -77,0 mg/kg (43,2), dla liczby cykli PAN - 13,2 (7,5), dla dawki irynotekanu - 83,4 (12,9) (u wszystkich chorych włączonych do badania), dla dawki fluorouracylu podawanego w bolusie - 84,3 (12,9) (u wszystkich chorych włączonych do badania), mediana liczby cykli chemioterapii - 12,0 (zakres 1; 35).</p> <p>Mediana do czasu przerwania leczenia wynosiła 6,9 miesiąca.</p> <p>Leczenie wspomagające: premedykacja przed rozpoczęciem leczenia panitumumabem nie była wymagana.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		

Köhne 2012 wraz z protokołem i publikacją Thaler 2012 oraz pełnotekstowa publikacja Karthaus 2016

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- jakość życia: wyniki w skali EuroQol EQ-5D, wyniki w skali QLQ-C30;
- częstość hospitalizacji;
- progresja choroby lub zgon;
- progresja choroby;
- czas przeżycia wolny od progresji choroby;
- czas do wystąpienia progresji;
- czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia;
- odpowiedź na leczenie: kontrola choroby, odpowiedź obiektywna (w tym dla chorych z zaburzeniami skóry o 0. lub 1. stopniu nasilenia oraz chorych z zaburzeniami skóry o co najmniej 2. stopniu nasilenia), odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, stabilizacja choroby, progresja choroby;
- czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- resekcja R0 (w tym przerzutów do wątroby), resekcja R0 przerzutów do wątroby, resekcja R0 przerzutów do wątroby u chorych z przerzutami jedynie do wątroby na początku badania;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- brak.

*dotyczy 76 chorych włączonych do analizy PRO w badaniu Thaler 2012

**w czasie oceny kwalifikującej choremu przyznano 2 punkty w skali ECOG

FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracil; AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; KRAS – ang. V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group;; mCRC – rak jelita grubego z przerzutami; NICE – National Comprehensive Cancer Network; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; EGFR – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu; RAS – rat sarcoma viral oncogene homolog; PAN – panitumumab; EQ-5D – Kwestionariusz EuroQol; QLQ C30 – Kwestionariusz European Organisation for Research and Treatment of Cancer.

10.3.4 Badanie CAPRI-GOIM

CAPRI-GOIM (publikacja Ciardiello 2014)

METODYKA

Badanie prospektywne, je dno ramienne, wieloośrodkowe, otwarte

Badanie składało się z dwóch części, w części pierwszej chorym podawano CET+FOLFIRI, natomiast w części drugiej, tj. po progresji, przeprowadzono randomizację chorych do dwóch grup: FOLFOX lub FOLFIRI oraz oceniano te schematy jako drugą linię leczenia (część druga badania nie była przedmiotem zainteresowania w niniejszej analizie).

Opis utraty chorych z badania: b/d

Skala NICE: 7/8 pkt;

Wyniki dla populacji ITT: tak (jednak w analizie uwzględniano jedynie wyniki z populacji chorych, u których wykonano ocenę mutacji);

Klasyfikacja AOTMiT: w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa;

Sponsor: Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC)

Liczba ośrodków: 25 (Włochy);

Okres obserwacji: nie podano dokładnego okresu obserwacji, podano natomiast medianę czasu leczenia CET+FOLFIRI (zakres): 26 tygodni (8,7; 125,6), mediana liczby cykli - 12

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;

CAPRI-GOIM (publikacja Ciardiello 2014)		
POPULACJA		
Kryteria włączenia:		
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; histologicznie potwierdzony przerzutowy gruczolakorak okrężnicy lub odbytnicy; brak mutacji w genie KRAS (typ dziki) w ocenie miejscowego laboratorium; od 0 do 1 punktów w skali sprawności ECOG; odpowiednie wyniki badań czynności nerek i wątroby oraz brak zaburzeń hematologicznych. 		
Kryteria wykluczenia:		
<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze stosowanie terapii anty-EGFR lub irynotekanu; wcześniejsze stosowanie chemioterapii w leczeniu mCRC. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (CET+FOLFIRI)	
Liczba chorych	182	
Brak mutacji w genie KRAS i NRAS, n (%)	124 (68,1)	
Mężczyźni, n (%)	100 (54,9)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	64,0 (20,0; 85,0)	
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	149 (81,9)
	1	33 (18,1)
Rozpoznanie, n (%)	Rak okrężnicy	118 (64,8)
	Rak odbytnicy	64 (35,2)
Histologiczny stopień złośliwości, n (%)	1	15 (8,2)
	2	129 (70,9)
	3	38 (20,9)
Wcześniejsza chemioterapia adjuwantowa, n (%)	Tak	44 (24,2)
	Nie	138 (75,8)
Liczba narządów, w których wystąpiły przerzuty, n (%)	1	105 (57,7)
	2	61 (33,5)
	3	16 (8,8)
Przerzuty wyłącznie do wątroby, n (%)	Tak	75 (41,2)
	Nie	107 (58,8)
Dane demograficzne - dane dla grupy analizowanej w ramach analizy bezpieczeństwa		
Parametr	Grupa badana (CET+FOLFIRI)	
Liczba chorych	340	
Brak mutacji w genie KRAS i NRAS, n (%)	124 (36,5)	
Mężczyźni, n (%)	201 (59,1)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	64 (20; 85)	
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	290 (85,3)
	1	50 (14,7)
Rozpoznanie, n (%)	Rak okrężnicy	290 (85,3)
	Rak odbytnicy	50 (14,7)

CAPRI-GOIM (publikacja Ciardiello 2014)		
Histologiczny stopień złośliwości, n (%)	1	26 (7,6)
	2	247 (72,6)
	3	67 (19,7)
Wcześniej sja chemioterapia adjuwantowa, n (%)	Tak	77 (22,6)
	Nie	263 (77,4)
Liczba narządów, w których wystąpiły przerzuty, n (%)	1	192 (56,5)
	2	117 (34,4)
	3	31 (9,1)
Przerzuty wyłącznie do wątroby, n (%)	Tak	144 (42,4)
	Nie	196 (57,6)

INTERWENCJA

Interwencja badana: W badaniu podano informację, że schemat leczenia był analogiczny do schematu leczenia z badania CRYSTAL.

Cetuksymab podawano raz w tygodniu. Dawka początkowa wynosiła 400 mg/m² pc. podczas infuzji dożylną przez 120 minut. Każdą kolejną cotygodniową dawkę - 250 mg/m² pc. podawano podczas godzinnej infuzji. Cetuksymab podawano przed schematem FOLFIRI. Każdego pierwszego dnia 14-dniowego cyklu, chorzy otrzymywali schemat FOLFIRI w następujących dawkach: irynotekan (180 mg/m² pc.) podczas infuzji dożylną przez 30-90 minut; leukoworyna w postaci racemicznej 400 mg/m² pc. lub L-leukoworyna 200 mg/m² pc.) podczas infuzji dożylną przez 120 minut; fluorouracyl (400 mg/m² pc.) w bolusie, a następnie w dawce 2 400 mg/m² pc. we wlewie ciągłym przez 46 godzin.

Każdy cykl trwał 14 dni. Leczenie stosowano do czasu progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody chorego na udział w badaniu. Na podstawie kryteriów zdefiniowanych w protokole dopuszczalna była modyfikacja dawek cetuksymabu i chemioterapii w przypadku wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem.

Mediana (zakres) wynosiła: dla czasu leczenia: 6 miesięcy (2; 29), dla liczby cykli: 12

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- czas przeżycia wolny od progresji choroby;
- odpowiedź na leczenie: odpowiedź obiektywna, odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, stabilizacja choroby, progresja choroby;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- punkty końcowe inne niż te oceniane w populacji chorych KRAS/NRAS WT;
- zdarzenia niepożądane w 1-2 stopniu nasilenia (podawano łącznie zdarzenia w 3. i 4. stopniu nasilenia oraz zdarzenia niezależnie od stopnia nasilenia).

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; FOLFOX – schemat chemioterapii: oksaliplatyna, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracyl; NICE – National Comprehensive Cancer Network; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; KRAS – V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; NRAS – neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR – receptor nabłonkowy czynnika wzrostu; mCRC – rak jelita grubego z przerzutami.

10.3.5 Badanie FIRE-3

FIRE-3 (publikacja Heinemann 2014)
METODYKA

FIRE-3 (publikacja Heinemann 2014)

Badanie randomizowane, wiebośrodkowe, międzynarodowe, otwarte

(W analizie uwzględniono dane jedynie dla grupy chorych w populacji docelowej stosujących CET+FOLFIRI).

Opis metody randomizacji: tak, chorych losowo przydzielono do grup: FOLFIRI + CET lub FOLFIRI + BEW w stosunku 1:1. Randomizacja centralna za pomocą faksu z wykorzystaniem metody permutowanych bloków losowej wielkości. Czynniki stratyfikującymi były: stan sprawności w skali ECOG (0-1 lub 2), liczba zajętych przerzutami narządów (1 lub więcej), liczba leukocytów ($<8 \times 10^9/l$ lub $\geq 8 \times 10^9/l$), aktywność fosfatazy alkalicznej ($<300/l$ lub $\geq 300/l$);

Opis utraty chorych z badania: nie podano łącznego odsetka chorych, których utracono z badania, podano jednak informację, że 36 (12,1%) zakwalifikowano do resekcji przerzutów w celu wyleczenia oraz 46 (15,5%) utracono z powodu działań niepożądanych;

Skala Cochrane: niskie ryzyko błędu systematycznego;

Wyniki dla populacji ITT: tak, analizie skuteczności i bezpieczeństwa została poddana cała populacja ITT, czyli wszyscy zrandomizowani do badania chorzy z genem KRAS bez mutacji (typ dziki), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Merck KGaA

Liczba ośrodków: 116 (110 w Niemczech, 6 w Austrii);

Okres obserwacji: mediana (rozstęp międzykwartyłowy) okresu obserwacji wynosiła 143 tyg. (82,3; 239,9) miesiące;

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: superiority.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek 18-75 lat;
- histologicznie potwierdzony gruczolakorak okrężnicy lub odbytnicy w IV stopniu zaawansowania;
- od 0 do 2 punktów w skali sprawności ECOG;
- estymowana oczekiwana długość życia > 3 miesięcy;
- odpowiednie wyniki badań czynność narządów (liczba leukocytów $\geq 3,0 \times 10^9/l$, liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$, hemoglobina $\geq 5,6$ mmol/l (lub odpowiednio 9 g/dl), poziom bilirubiny $\leq 1,5 \times$ GGN, AspAT i ALAT $\leq 2,5 \times$ GGN lub $\leq 5 \times$ GGN w przypadku przerzutów do wątroby, poziom kreatyniny $\leq 1,5 \times$ GGN);
- brak leczenia chirurgicznego w okresie 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie badania;
- obecność min. 1 zmiany, którą można zmierzyć i ocenić za pomocą kryteriów RECIST;
- brak mutacji w eksonie 2. genu KRAS (typ dziki).

Kryteria wykluczenia:

- potwierdzona lub podejrzewana obecność przerzutów do mózgu;
- wcześniejsze stosowanie terapii anty-EGFR lub leczenie bewacyzumabem;
- wcześniejsze stosowanie chemioterapii w leczeniu mCRC (za wyjątkiem terapii adjuwantowej, którą zakończono minimum 6 miesięcy przed włączeniem do badania);
- leczenie którymkolwiek z badanych leków w przeciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania;
- istotna klinicznie choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu 12 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie badania;
- ryzyko niekontrolowanej arytmii;
- ostra lub podostra niedrożność jelit lub występowanie w przeszłości przewlekłej choroby zapalnej lub przewlekłej biegunki;
- objawowa karcynomatoza otrzewnej;

FIRE-3 (publikacja Heinemann 2014)

- obecność ciężkich niegojących się ran;
- owrzodzenia lub złamania kości;
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;
- nasilony białkomocz (zespół nerczycowy);
- zakrzepica zatorowa tętnic lub krwotoki o ciężkim nasileniu w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie (z wyjątkiem krwawiącego guza przed rozpoczęciem leczenia chirurgicznego);
- skaza krwotoczna lub skłonność do powstawania zakrzepów;
- wcześniejsze przypadki niedoboru enzymu dehydrogenazy pirymidynowej;
- zaburzenia w procesie glukuronidacji (zespół Meulengrachta-Gilberta);
- wtórny nowotwór w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego lub raka in situ szyjki macicy leczonego z intencją wyleczenia);
- przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych.

Dane demograficzne - dane dla populacji RAS WT

Parametr	Grupa badana (CET+FOLFIRI)	
Liczba chorych	205	
Mężczyźni, n (%)	145 (70,7)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	64,0 (41,0; 76,0)	
Wiek w podziale na podgrupy, n (%)	≤ 65 r.ż.	112 (54,6)
	>65 r.ż.	93 (45,4)
	≥ 70 r.ż.	60 (29,3)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	98 (47,8)
	1	102 (49,8)
	2	5 (2,4)
Diagnostyka laboratoryjna, n (%)	Liczba leukocytów ≥ 8 × 10 ⁹ /l	89 (43,4)
	Aktywność fosfatazy alkalicznej ≥ 300U/l	25 (12,2)
Rozpoznanie, n (%)	Rak okrężnicy	121 (59,0)
	Rak odbytnicy	73 (35,6)
	Rak okrężnicy i odbytnicy	8 (3,9)
	Brak danych	3 (1,5)
Liczba narządów, w których wystąpiły przerzuty, n (%)	1	90 (43,9)
	≥ 2	113 (55,1)
	Brak danych	2 (1,0)
Lokalizacja przerzutów, n (%)	Wątroba	172 (83,9)
	Wyłącznie wątroba	75 (36,6)
	Brak przerzutów do wątroby	31 (15,1)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Leczenie chirurgiczne	178 (86,8)
	Chemioterapia adjuwantowa	35 (17,1)

FIRE-3 (publikacja Heinemann 2014)		
	Leczenie radiologiczne	19 (9,3)
Dane demograficzne - dane dla populacji KRAS WT		
Parametr	Grupa badana (CET+FOLFIRI)	
Liczba chorych	297	
Mężczyźni, n (%)	214 (72,1)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	64,0 (38,0; 79,0)	
Wiek w podziale na podgrupy, n (%)	≤ 65 r.ż.	158 (53,2)
	> 65 r.ż.	139 (46,8)
	≥ 70 r.ż.	90 (30,3)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	154 (51,9)
	1	136 (45,8)
	2	7 (2,4)
Diagnostyka laboratoryjna, n (%)	Liczba leukocytów $\geq 8 \times 10^9/l$	129 (43,4)
	Aktywność fosfatazy alkalicznej $\geq 300U/l$	40 (13,5)
Rozpoznanie, n (%)	Rak okrężnicy	168 (56,6)
	Rak odbytnicy	115 (38,7)
	Rak okrężnicy i odbytnicy	9 (3,0)
	Brak danych	5 (1,7)
Liczba narządów, w których wystąpiły przerzuty, n (%)	1	119 (40,1)
	≥ 2	174 (58,6)
	Brak danych	4 (1,3)
Lokalizacja przerzutów, n (%)	Wątroba	241 (81,1)
	Wyłącznie wątroba	93 (31,1)
	Brak przerzutów do wątroby	52 (17,5)
Wcześniej sze leczenie, n (%)	Leczenie chirurgiczne	249 (83,8)
	Chemioterapia adjuwantowa	66 (22,2)
	Leczenie radiologiczne	39 (13,1)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: Pierwszego dnia, każdego 14-dniowego cyklu chorym podawano schemat cetuksymab + FOLFIRI. Cetuksymab podawano podczas infuzji dożylniej w dawce początkowej 400 mg/m² pc. przez 120 minut, a następnie co tydzień w dawce 250 mg/m² pc. podczas godzinnej infuzji. Cetuksymab podawano przed schematem FOLFIRI. Leki wchodzące w skład schematu FOLFIRI podawano w następujących dawkach: irynotekan (180mg/m² pc.) podczas infuzji dożylniej przez 60-90 minut; leukoworyna (400 mg/m² pc.) podczas infuzji dożylniej przez 120 minut; fluorouracyl (400 mg/m² pc.) w bolusie, a następnie w dawce 2,400 mg/m² pc. we wlewie ciągłym przez 46 godzin.</p>		

FIRE-3 (publikacja Heinemann 2014)
<p>Leczenie stosowano do czasu progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wykazania całkowitej odpowiedzi na leczenie, a także do chwili kiedy można było podjąć leczenie chirurgiczne lub gdy lekarz zdecydował o konieczności przerwania terapii.</p> <p>Na podstawie kryteriów zdefiniowanych w protokole dopuszczalna była modyfikacja dawek cetuksymabu i chemioterapii. Leczenie cetuksymabem przerywano w przypadku wystąpienia alergii lub nadwrażliwości w 3. lub 4. stopnia nasilenia.</p> <p>Mediana (rozstęp międzykwartylowy) wynosiła: dla czasu leczenia - 4,8 miesiąca (2,6; 7,7), dla liczby cykli - 10 (6,0; 17,0).</p>
PUNKTY KOŃCOWE
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby lub zgon; • czas przeżycia wolny od progresji choroby; • odpowiedź na leczenie: odpowiedź obiektywna, odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, stabilizacja choroby, progresja choroby; • czas trwania odpowiedzi na leczenie; • resekcja przerzutów; • profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe dotyczące skuteczności inne niż punkty końcowe oceniane w badaniach dla PAN+FOLFIRI (brak możliwości zestawienia wyników); • zdarzenia niepożądane w 1-2. stopniu nasilenia - w badaniach oceniających PAN+FOLFIRI przedstawiano jedynie 3. i 4. stopień nasilenia, w związku z czym z badania FIRE-3 również uwzględniono zdarzenia jedynie w tych stopniach nasilenia; dodatkowo przedstawiono zdarzenia niepożądane ogółem, które stanowią sumę wszystkich zdarzeń niezależnie od stopnia nasilenia.

CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; BEW – bewacyzumab; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; mCRC – rak jelita grubego z przerzutami; KRAS – V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; EGFR – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu; RAS – rat sarcoma viral oncogene homolog; PAN – panitumumab.

10.3.6 Badanie CRYSTAL

CRYSTAL
(publikacje Van Cutsem 2009, Van Cutsem 2011, Lang 2013, Van Cutsem 2015)
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, wiekośrodkowe, międzynarodowe, otwarte</p> <p>(W analizie uwzględniono dane jedynie dla grupy chorych w populacji docelowej stosujących CET+FOLFIRI).</p> <p>Opis metody randomizacji: chorych przydzielono do grup w stosunku 1:1; randomizacja została przeprowadzona za pomocą metody blokowej wraz ze stratyfikacją. Czynnikiem stratyfikującym były: wynik w skali ECOG (0 lub 1 vs 2) oraz ośrodek (Europa Zachodnia vs Europa Wschodnia vs kraje pozaeuropejskie);</p> <p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 167 (27,9%), w tym z powodu zdarzeń niepożądanych 52 chorych (8,7%), z powodu zgonu 26 chorych (4,3%), z powodu utraty z okresu obserwacji 2 chorych (0,3%), z powodu nieprzestrzegania zaleceń lekarskich 4 chorych (0,7%), z powodu wycofania zgody na udział w badaniu 16 chorych (2,7%) oraz z innych powodów 67 chorych (11,2%).</p>

CRYSTAL (publikacje Van Cutsem 2009, Van Cutsem 2011, Lang 2013, Van Cutsem 2015)		
<p>Skala Cochrane: wysokie ryzyko błędu systematycznego;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, analizie skuteczności zostali poddani wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku***;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Merck (Darmstadt),</p> <p>Liczba ośrodków: 184 (brak dodatkowych informacji);</p> <p>Okres obserwacji: publikacja Van Cutsem 2009: mediana okresu obserwacji wynosiła 130 tyg. (95% CI: 126,0; 132,1); publikacje Van Cutsem 2015, Lang 2013, Van Cutsem 2011: mediana okresu obserwacji wynosiła 203 tyg.</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;</p> <p>Podjęcie do testowania hipotezy: superiority.</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż.; • histologicznie potwierdzona obecność gruczolakoraka okrężnicy lub odbytnicy; • pierwszy przerzut choroby, który nie mógł zostać poddany resekcji w celu wyleczenia; • ekspresja EGFR w ocenie immunohistologicznej; • od 0 do 2 punktów w skali sprawności ECOG; • odpowiednie wyniki badań czynności nerek i wątroby oraz brak zaburzeń hematologicznych. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze stosowanie terapii anti-EGFR lub chemioterapii opartej na irynotekanie; • wcześniejsze stosowanie chemioterapii w leczeniu mCRC; • leczenie adjuwantowe, które zakończono 6 miesięcy (lub krócej) przed rozpoczęciem badania; • wcześniejsze leczenie radiologiczne; • wcześniejsze leczenie chirurgiczne (za wyjątkiem biopsji diagnostycznej); • stosowanie któregokolwiek z badanych leków podczas 30-dniowego okresu poprzedzającego rozpoczęcie badania. 		
Dane demograficzne - dane dla populacji RAS WT		
Parametr	Grupa badana (CET+FOLFIRI)	
Liczba chorych	178	
Mężczyźni, n (%)	109 (61,2)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	60,0 (24,0; 79,0)	
Region, n (%)	Europa Zachodnia	86 (48,3)
	Europa Wschodnia	63 (35,4)
	Kraje pozaeuropejskie	29 (16,3)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	97 (54,5)
	1	76 (42,7)
	2	5 (2,8)
Czas trwania mCRC, mediana (zakres) [mies.]	1,6 (0,0; 92,0)	

CRYSTAL			
(publikacje Van Cutsem 2009, Van Cutsem 2011, Lang 2013, Van Cutsem 2015)			
Aktywność dehydrogenazy mleczanowej, n (%)	> GGN	84 (47,2)	
	≤ GGN	74 (41,6)	
	Brak danych	20 (11,2)	
Liczba leukocytów, n (%)	> 10 000	22 (12,4)	
	≤ 10 000	150 (84,3)	
	Brak danych	6 (3,4)	
Aktywność fosfatazy alkalicznej, n (%)	≥ 300 U/l	22 (12,4)	
	<300 U/l	150 (84,3)	
	Brak danych	6 (3,4)	
Rozpoznanie, n (%)	Rak okrężnicy	106 (59,6)	
	Rak odbytnicy	68 (38,2)	
	Rak okrężnicy i odbytnicy	4 (2,2)	
	Brak danych	0 (0,0)	
Liczba narządów, w których wystąpiły przerzuty, n (%)	≤ 2	157 (88,2)	
	≥ 2	17 (9,6)	
	Brak danych	4 (2,2)	
Przerzuty jedynie do wątroby, n (%)		43 (24,2)	
Najdłuższa średnica zmiany, n (%)	≤ mediany	92 (51,7)	
	> mediany	86 (48,3)	
	Brak danych	0 (0,0)	
Lokalizacja guza, n (%)	Lewostronna	142 (79,8)	
	Prawostronna	33 (18,5)	
	Prawo- i lewostronna	3 (1,7)	
	Brak danych	0 (0,0)	
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Chemioterapia adjuwantowa	40 (22,5)	
Dane demograficzne - dane dla populacji KRAS WT			
Parametr	Grupa badana (CET+FOLFIRI) publikacja Van Cutsem 2009	Grupa badana (CET+FOLFIRI) publikacja Van Cutsem 2011	
Liczba chorych	172	316	
Mężczyźni, n (%)	105 (61,0)	196 (62,0)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	61 (24; 79)	61 (24; 79)	
Region, n (%)	Europa Zachodnia	84 (48,8)	145 (45,9)
	Europa Wschodnia	71 (41,3)	115 (36,4)
	Kraje pozaeuropejskie	17 (9,9)	56 (17,7)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	99 (57,6)	183 (57,9)
	1	66 (38,4)	120 (38,0)

CRYSTAL			
(publikacje Van Cutsem 2009, Van Cutsem 2011, Lang 2013, Van Cutsem 2015)			
	2	7 (4,1)	13 (4,1)
Diagnostyka laboratoryjna, n (%)	Aktywność dehydrogenazy mleczanowej > GGN	80 (46,5)	138 (43,7)
	Aktywność fosfatazy alkalicznej \geq 300 U/l	14 (8,1)	30 (9,5)
	Liczba leukocytów > 10,000/mm ³	28 (16,3)	48 (15,2)
Wcześniejse leczenie, n (%)	Chemioterapia adjuwantowa	33 (19,2)	80 (25,3)
	Radioterapia	29 (16,9)	b/d
Rozpoznanie, n (%)	Rak okrężnicy	95 (55,2)	b/d
	Rak odbytnicy	76 (44,2)	b/d
	Rak okrężnicy lub odbytnicy	1 (0,6)	b/d
	Brak danych	0 (0,0)	b/d
Lokalizacja przerzutów, n (%)	Do 1 lub 2 narządów	148 (86,0)	277 (87,7)
	Wyłącznie do wątroby	34 (19,8)	68 (21,5)
Dane demograficzne na podstawie publikacji Lang 2013			
Parametr		Grupa badana (CET+FOLFIRI)	
Liczba chorych		300	
Mężczyźni, n (%)		190 (63,3)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]		60 (24; 80)	
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	177 (59,0)	
	1	112 (37,3)	
	2	11 (3,7)	
Liczba narządów w których wystąpiły przerzuty, n (%)	\leq 2	264 (88,0)	
	>2	30 (10,0)	
	Brak danych	6 (2,0)	
Przerzuty wyłącznie do wątroby, n (%)	Tak	68 (22,7)	
	Nie	232 (77,3)	
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: Cetuksymab podawano raz w tygodniu. Dawka początkowa wynosiła 400 mg/m² pc. podczas infuzji dożylniej przez 120 minut. Każdą kolejną cotygodniową dawkę - 250 mg/m² pc. podawano podczas godzinnej infuzji. Cetuksymab podawano przed schematem FOLFIRI. Każdego pierwszego dnia 14-dniowego cyklu, chorzy otrzymywali schemat FOLFIRI w następujących dawkach: irynotekan (180mg/m² pc.) podczas infuzji dożylniej przez 30-90 minut; leukoworyna w postaci racemicznej 400 mg/m² pc. lub L-leukoworyna 200 mg/m² pc.) podczas infuzji dożylniej przez 120 minut; fluorouracyl (400 mg/m² pc.) w bolusie, a następnie w dawce 2 400 mg/m² pc. we wlewie ciągłym przez 46 godzin.</p>			

CRYSTAL (publikacje Van Cutsem 2009, Van Cutsem 2011, Lang 2013, Van Cutsem 2015)
<p>Każdy cykl trwał 14 dni. Leczenie stosowano do czasu progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody chorego na udział w badaniu. Na podstawie kryteriów zdefiniowanych w protokole dopuszczalna była modyfikacja dawek cetuksymabu i chemioterapii w przypadku wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem.</p> <p>Mediana czasu leczenia (u wszystkich chorych leczonych CET+FOLFIRI) wynosiła: dla CET - 25 tygodni (rozstęp międzykwartyłowy 12,9; 40,4); dla irynotekanu - 26 tygodni (rozstęp międzykwartyłowy 14,0; 40,3); dla fluoracylu - 26 tygodni (rozstęp międzykwartyłowy 13,8; 40,4).</p>
PUNKTY KOŃCOWE
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia: wyniki w skali QLQ-C30; • progresja choroby lub zgon; • czas przeżycia wolny od progresji choroby; • odpowiedź na leczenie: odpowiedź obiektywna, odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, stabilizacja choroby, progresja choroby; • resekcja; • profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe dotyczące skuteczności inne niż punkty końcowe oceniane w badaniach dla PAN+FOLFIRI (brak możliwości zestawienia wyników). • punkty końcowe oceniane w innych podgrupach niż KRAS WT lub RAS WT.

^zgięcie śledzionowe, okrężnica zstępująca, esica i odbytnica

^^wrostek robaczkowy, jelito ślepe, okrężnica wstępująca, zgięcie wątrobowe, okrężnica poprzeczna

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; EGFR – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; mCRC – rak jelita grubego z przerzutami; CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), RAS – rat sarcoma viral oncogene homolog; KRAS – ang. V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog;

10.3.7 Badanie Ocvirk 2010

Ocvirk 2010
METODYKA
<p>Badanie eksperymentalne, randomizowane, wie lośrodkowe, mię dzynarodowe, otwarte (W analizie uwzględniono dane jedynie dla grupy chorych w populacji docelowej stosujących CET+FOLFIRI).</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, randomizacja centralna przeprowadzona techniką minimalizacji, w stosunku 1:1. Czynniki stratyfikującymi były: ośrodek w którym przeprowadzono leczenie, liczba zajętych przerzutami narządów, wcześniejsze leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Łącznie 73 (98,6%) chorych przerwało leczenie z następujących powodów: progresja choroby - 49 (62,8%), wystąpienie zdarzeń niepożądanych - 9 (11,5%), zgon - 5 (6,4%), wycofanie zgody na udział w badaniu - 2 (2,6%), nie stosowanie się do zaleceń - 2 (2,6%), utrata z okresu obserwacji -1 (1,3%), inne powody - 5 (6,4%).</p> <p>Skala Cochrane: wysokie ryzyko błędu systematycznego;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, analizie skuteczności i bezpieczeństwa została poddana cała populacja ITT, czyli wszyscy zrandomizowani do badania chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: b/d;</p>

Ocwińk 2010		
Liczba ośrodków: 28 (z 13 krajów);		
Okres obserwacji: 24,5 tygodnia (mediana czasu leczenia CET);		
Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;		
Podejście do testowania hipotezy: superiority.		
POPULACJA		
Kryteria włączenia:		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż.; • histologicznie potwierdzona obecność nieresekcyjnego gruczlakoraka okrężnicy lub odbytnicy; • od 0 do 2 punktów w skali sprawności ECOG; • odpowiednie wyniki badań czynności narządów. 		
Kryteria wykluczenia:		
<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze stosowanie chemioterapii w leczeniu mCRC; • wcześniejsze stosowanie terapii anty-EGFR lub chemioterapii adjuwantowej opartej na oksaliplatynie lub irynotekanie (za wyjątkiem chemioterapii adjuwantowej opartej na fluorouracylu, którą zakończono minimum 6 miesięcy przed włączeniem do badania); • przerzuty do mózgu, współistniejący nowotwór pierwotny lub obecność innego nowotworu w przebiegu 5 lat poprzedzających badanie (za wyjątkiem nowotworów skóry innych niż czerniak oraz raka in situ szyjki macicy); • choroba wieńcowa lub zawał serca w przebiegu 12 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie badania; • obecność neuropatii > 1. stopnia nasilenia • niedrożność lub nieswoiste zapalenia jelit; • reakcja alergiczna ≥ 3. stopnia nasilenia na którykolwiek lek wchodzący w skład terapii; • leczenie chirurgiczne (za wyjątkiem biopsji) lub leczenie radiologiczne w okresie 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie badania; • ciąża lub karmienie piersią. 		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (CET+FOLFRI)	
Liczba chorych	28	
Mężczyźni, n (%)	17 (60,7)	
Wiek, mediana (rozstęp międzykwartyłowy) [lata]	64,0 (56; 68)	
Wiek w podziale na podgrupy, n (%)	<65 r.ż.	17 (60,7)
	>65 r.ż.	11 (39,3)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	17 (60,7)
	1	11 (39,3)
Rozpoznanie, n (%)	Rak okrężnicy	15 (53,6)
	Rak odbytnicy	13 (46,4)
Występowanie przerzutów*, n (%)	18 (64,3)	
Liczba narządów, w których wystąpiły przerzuty**, n (%)	1-2	23 (82,1)
	>2	5 (17,9)
Lokalizacja przerzutów, n (%)	Jelita	6 (21,4)
	Wątroba	24 (85,7)
	Płuco	10 (35,7)

Ocwińk 2010			
	Węzły chłonne	Klatki piersiowej	2 (7,1)
		Brzuszne	8 (28,6)
	Kości		1 (3,6)
	Inne		3 (10,7)
Czas trwania choroby, mediana (rozstęp międzykwartylowy) [mies.]	CRC		1,8 (1; 6)
	mCRC		1,0 (1; 2)
Status EGFR, n (%)	Wykrywalny		20 (71,4)
	Niewykrywalny		4 (14,3)
	Nieemożliwy do oceny		4 (14,3)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	≥1 terapia		22 (78,6)
	Chemioterapia adjuwantowa		2 (7,1)
	Leczenie chirurgiczne		22 (78,6)
	Inne		2 (7,1)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: Cetuksymab podawano podczas infuzji dożyłnej w dawce początkowej 400 mg/m² pc., a następnie co tydzień w dawce 250 mg/m² pc. Cetuksymab podawano przed schematem FOLFIRI. Leki wchodzące w skład schematu FOLFIRI podawano w następujących dawkach: irynotekan (180 mg/m² pc.) podczas infuzji dożyłnej; leukoworyna (200 lub 400 mg/m² pc.) podczas infuzji dożyłnej; fluorouracyl (400 mg/m² pc.) w bolusie, a następnie w dawce 2 400 mg/m² pc. we wlewie ciągłym przez 46 godzin. Cetuksymab podawano przed schematem FOLFIRI. Chorzy otrzymywali leczenie skojarzone przez 6 miesięcy. Po tym okresie podawano tylko cetuksymab.</p> <p>Leczenie stosowano do czasu progresji choroby. Mediana czasu leczenia cetuksymabem wynosiła 24,5 tygodnia, natomiast mediana czasu podawania chemioterapii wynosiła 25,5*** tygodnia.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby lub zgon; • czas przeżycia wolny od progresji choroby; • odpowiedź na leczenie: odpowiedź obiektywna, odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, stabilizacja choroby, progresja choroby; • profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe dotyczące skuteczności inne niż punkty końcowe oceniane w badaniach dla PAN+FOLFIRI (brak możliwości zestawienia wyników); • zdarzenia niepożądane jedynie w 4. stopniu nasilenia (podawano łącznie zdarzenia w 3 i 4. stopniu nasilenia) 			

*Przerzuty wykryte w przeciągu 1 miesiąca od rozpoznania.

**Niezależnie od liczby przerzutów w tej samej lokalizacji, każdy narząd liczono jako 1 przerzut

***Wynik odnosi się do całej populacji przyjmującej schemat cetuksymab + FOLFIRI

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; CET – cetuksymab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; mCRC – rak jelita grubego z przerzutami; EGFR – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; PAN – panitumumab.

10.3.8 Badanie Geredeli 2018

Geredeli 2018		
METODYKA		
<p>Badanie retrospektywne Skala NICE: 5/8 pkt; Klasyfikacja AOTMiT: w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa. Sponsor: n.d. Liczba ośrodków: 1 ośrodek (Turcja) Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji wynosiła 18,9 miesięcy; Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;</p>		
POPULACJA		
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z mCRC z genami KRAS i NRAS typu dzikiego; • histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka okrężnicy; • radiologicznie potwierdzone przerzuty; • od 0 do 2 punktów w skali sprawności ECOG; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mutacja w genie KRAS i/lub NRAS; 		
Dane demograficzne - dane dla populacji RAS WT		
Parametr	Grupa badana (PAN+FOLFIRI)	
Liczba chorych	64	
Płeć, n (%)	Kobiety	29 (45,3)
	Mężczyźni	35 (54,7)
Patologia, n (%)	Gruzołakorak	61 (95,3)
	Śluzowaty	3 (4,7)
Stopień	I	4 (6,3)
	II	57 (89,1)
	III	3 (4,7)
KRAS	Typ dziki	64 (100)
NRAS	Typ dziki	64 (100)
Miejsce biopsji, n (%)	Guz pierwotny	61 (94,3)
	Przerzut	3 (4,7)
Rodzaj przerzutu, n (%)	Synchroniczne	45 (70,3)
	Metachroniczne	19 (29,7)
Prawa strona, n (%)	Ogółem	8 (12,5)
	Okrężnica wstępująca	5 (7,8)
	Okrężnica poprzeczna	3 (4,7)
Lewa strona, n (%)	Ogółem	56 (87,5)
	Odbytnica	21 (32,8)
	Esica	33 (51,6)
	Okrężnica zstępująca	2 (3,1)
Lokalizacja przerzutu, n (%)	Wątroba	46 (71,9)

Gere deli 2018		
	Płuca	7 (10,9)
	Otrzewna	4 (6,3)
	Kości	4 (6,3)
	O dległy węzeł chłonny	3 (4,7)
Metastazektomia , n (%)	Tak	17 (26,5)
	Nie	47 (73,5)
Drugie leczenie , n (%)	Tak	40 (62,5)
	Nie	24 (37,5)
Progresja, n (%)	Tak	50 (78,1)
	Nie	14 (21,9)
Śmierć, n (%)	Tak	33 (51,5)
	Nie	31 (48,5)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: Schemat leczenia panitumumab + FOLFIRI był podawany co 14 dni. Panitumumab podawano dożylnie w dawce 6mg/kg. Leki wchodzące w skład schematu FOLFIRI podawano w następujących dawkach: irynotekan (180mg/m²) podczas infuzji dożylnej przez 90 minut; leukoworyna (400 mg/m²) podczas infuzji dożylnej; fluorouracyl (400 mg/m²) w bolusie, a następnie w dawce 2,400-3,000 mg/m² we wlewie ciągłym. Schemat podawano co 14 dni w okresie 6 cykli.</p> <p>Leczenie wspomagające: Dodatkowo pacjenci ot 100 mg doksycyliny (dwa razy dziennie), a podczas chemioterapii stosowano kremy kortykosteroidowe, w celu zmniejszenia dermatologicznych skutków ubocznych działania panitumumabu.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik obiektywnej odpowiedzi; • czas przeżycia wolnego od progresji choroby; • czas całkowitego przeżycia. 		

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; mCRC – rak jelita grubego z przerzutami; KRAS – V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; NRAS – neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; RAS – rat sarcoma viral oncogene homolog; PAN – panitumumab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna).

10.3.9 Badanie PLANET-TTD

PLANET-TTD (publikacja Carrato 2017)	
METODYKA	
Badanie randomizowane , wieloośrodkowe , otwarte	
Opis metody randomizacji: Pacjenci zostali losowo przydzieloni do grupy PAN-FOLFOX4 lub PAN-FOLFIRI.	
Skala Cochrane: wysokie ryzyko błędu systematycznego;	
Klasyfikacja AOTMiT: IIA	
Sponsor: Amgen S.A.	
Liczba ośrodków: 15 ośrodków (Hiszpania)	
Okres obserwacji: n/d	
POPULACJA	

PLANET-TTD (publikacja Carrato 2017)

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- nieleczeni wcześniej pacjenci z histologicznie potwierdzonym mCRC, z genami KRAS typu dzikiego;
- wielokrotne (powyżej 4 przerzutów do wątroby lub przerzuty do wątroby dłuższe niż 10 cm) lub nieresekcyjne LLD uwzględnione w lokalnych kryteriach chirurgów wątrobowych;
- co najmniej jedna mierzalna zmiana jednowymiarowa według kryteriów oceny zmodyfikowanej odpowiedzi w guzach litych;
- nawrót po leczeniu uzupełniającym 5-fluorouracyłem/kwasem folinowym lub kapecytabiną z radioterapią lub bez radioterapii z okresem bez choroby > 6 miesięcy lub ze schematem opartym na oksaliplatinie z okresem bez choroby > 12 miesięcy lub nawrót po leczeniu chirurgicznym i/lub radioterapii bez uzupełniającego leczenia układowego lub diagnozy de novo;
- > 70% w skali sprawności Karnofsky'ego;
- Odpowiedni obraz szpiku kostnego, funkcji wątroby i nerek oraz poziomu magnezu.

Kryteria wykluczenia:

- Terapia hormonalna, chemioterapia oraz immunoterapia, eksperymentalne lub zatwierdzone białka/przeciwciała (np. bewacyzumab) otrzymane dla mCRC;
- operacje i/lub radioterapia w ciągu ostatnich 4 tygodni.

Dane demograficzne - dane dla populacji KRAS WT przyjmujących leczenie PAN + FOLFOX-4

Parametr	Grupa badana (PAN+FOLFOX-4)	
Liczba chorych	38	
Mężczyźni, n (%)	31 (82)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	65 (32;79)	
Czas od zdiagnozowania CRC, mediana (zakres) [miesiące]	3,4 (1,3;22,7)	
Resekcyjne przerzuty do wątroby, n (%)	12 (32)	
Pierwotna diagnoza nowotworu, n (%)	Okrężnica	28 (74)
	Odbytnica	9 (24)
	Okrężnica i odbytnica	1 (3)
Klasyfikacja TNM, n (%)	I	1 (3)
	II	0
	III	5 (13)
	IV	32 (84)
Wcześniej była operacja guza pierwotnego, n (%)	26 (68)	
Wcześniej była adjuwantowa lub neoadjuwantowa chemioterapia i/lub radioterapia, n (%)	6 (16)	
Wcześniej była terapia FOLFOX, n (%)	3 (8)	

Dane demograficzne - dane dla populacji KRAS WT przyjmujących leczenie PAN + FOLFIRI

Parametr	Grupa badana (PAN+FOLFIRI)	
Liczba chorych	39	
Mężczyźni, n (%)	28 (72)	

PLANET-TTD (publikacja Carrato 2017)		
Wiek, mediana (zakres) [lata]		63 (37;83)
Czas od zdiagnozowania CRC, mediana (zakres) [miesiące]		1,6 (0,6;11,5)
Resekcyjne przerzuty do wątroby, n (%)		12 (31)
Pierwotna diagnoza nowotworu, n (%)	Okreźnica	27 (69)
	Odbytnica	11 (28)
	Okreźnica i odbytnica	1 (3)
Klasyfikacja TNM, n (%)	I	2 (5)
	II	1 (3)
	III	3 (8)
	IV	32 (82)
Wcześniejsza operacja guza pierwotnego, n (%)		22 (56)
Wcześniejsze leczenie adjuwantowe lub neo-adjuwantowe chemioterapia i/lub radioterapia, n (%)		4 (10)
Wcześniejsza terapia FOLFOX, n (%)		3 (8)
Dane demograficzne - dane dla populacji RAS WT przyjmujących leczenie PAN + FOLFOX-4		
Parametr		Grupa badana (PAN+FOLFOX-4)
Liczba chorych		27
Mężczyźni, n (%)		23 (85)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		65 (32;79)
Czas od zdiagnozowania CRC, mediana (zakres) [miesiące]		3,1 (1,5;21,0)
Resekcyjne przerzuty do wątroby, n (%)		5 (19)
Pierwotna diagnoza nowotworu, n (%)	Okreźnica	19 (70)
	Odbytnica	7 (26)
	Okreźnica i odbytnica	1 (4)
Klasyfikacja TNM, n (%)	I	0
	II	0
	III	4 (15)
	IV	23 (85)
Wcześniejsza operacja guza pierwotnego, n (%)		19 (70)
Wcześniejsze leczenie adjuwantowe lub neo-adjuwantowe chemioterapia i/lub radioterapia, n (%)		4 (15)
Wcześniejsza terapia FOLFOX, n (%)		2 (7)
Dane demograficzne - dane dla populacji RAS WT przyjmujących leczenie PAN + FOLFIRI		
Parametr		Grupa badana (PAN+FOLFIRI)
Liczba chorych		26

PLANET-TTD (publikacja Carrato 2017)		
Mężczyźni, n (%)	18 (69)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	60 (37;78)	
Czas od zdiagnozowania CRC, mediana (zakres) [miesiące]	1,6 (0,5;27,0)	
Resekcyjne przerzuty do wątroby, n (%)	9 (35)	
Pierwotna diagnoza nowotworu, n (%)	Okrężnica	16 (62)
	Odbyt nica	9 (35)
	Okrężnica i odbyt nica	1 (4)
Klasyfikacja TNM, n (%)	I	1 (4)
	II	1 (4)
	III	2 (8)
	IV	22 (85)
Wcześniej sja operacja guza pierwotnego, n (%)	15 (58)	
Wcześniej sje leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe chemioterapia i/lub radioterapia, n (%)	3 (12)	
Wcześniej sja terapia FOLFOX, n (%)	3 (12)	
INTERWENCJA		
Interwencja badana: PAN (podawany co 14 dni, PAN dożylnie w dawce 6mg/kg przez 30-90 minut (± 15 minut)) w połączeniu z FOLFOX-4 lub FOLFIRI przez okres od 4 do 8 cykli.		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:		
<ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik obiektywnej odpowiedzi całkowitej i częściowej; • wskaźnik resekcji przerzutów do wątroby; • czas do resekcji; • czas przeżycia wolnego od progresji choroby; • czas całkowitego przeżycia; • zdarzenia niepożądane; • bezpieczeństwo okołoperacyjne. 		

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; PAN – panitumumab; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracil; FOLFOX – schemat chemioterapii: oksaliplatyna, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracil; mCRC – rak jelita grubego z przerzutami; KRAS – V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog;

10.3.10 Badanie Dermatux

Dermatux (publikacja Schimanski 2018)
METODYKA
<p>Badanie nie randomizowane, prospektywne, wieloośrodkowe</p> <p>Skala NICE: 7/8 pkt;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID</p> <p>Sponsor: Merck KGaA</p> <p>Liczba ośrodków: 15 (Niemcy)</p>

Dermatux (publikacja Schimanski 2018)

Okres obserwacji: maksymalnie do 12 miesięcy

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- histologicznie zweryfikowany gruczolakorak jelita grubego lub odbytnicy stopnia IV w skali UICC;
- histopatologicznie potwierdzone geny KRAS typu dzikiego i ekspresja EGFR w guzie (guz pierwotny lub przerzut).
- wiek \geq 18 r.ż.;
- status 0 lub 1 w skali sprawności ECOG;
- szacowana długość życia > 3 miesiące;
- pacjenci odpowiedni do chemioterapii w schemacie CET + FOLFIRI;
- co najmniej jedna mierzalna zmiana nowotworowa według kryteriów RECIST;

Kryteria wykluczenia:

- ciąża i karmienie piersią;
- wyniki analizy laboratoryjnej w granicach: leukocyty $\geq 3,0 \times 10^9/L$, neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/L$, PLT $\geq 100 \times 10^9/L$ i hemoglobina $\geq 5,6$ mmol/L, bilirubina $\leq 1,5 \times$, ALAT i ASAT $\leq 2,5 \times$, oraz w przypadku pacjentów z przerzutami do wątroby, ALAT i ASAT $\leq 5 \times$, i kreatynina $\leq 1,5 \times$ odpowiednio, powyżej górnej granicy wartości referencyjnych;
- przebyte operacje lub biopsje poniżej odpowiednio 4 i 1 tygodnia przed rozpoczęciem badania;
- niezagojone rany;
- przerzuty do OUN, ciężkie choroby serca, w tym zawał mięśnia sercowego, niekontrolowane nadciśnienie lub wysokie ryzyko niekontrolowanej arytmii;
- wcześniejsze leczenie anty-EGFR lub terapia eksperymentalna w ciągu 30 dni poprzedzających badanie;
- chemioterapia CRC z wyjątkiem terapii (neo-) adiuwantowej ukończona <6 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- niedrożność jelit, przewlekły zespół zapalny jelit lub historia przewlekłej biegunki;
- trądzik różowaty, przewlekłe choroby skóry związane z występowaniem krost i grudek, zwłóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie rogówki, wrzodziejące zapalenie rogówki lub jakiegokolwiek ciężki rodzaj choroby suchych oczu, leczenie przeciwwązkowe, ciężkie nie gojące się rany, owrzodzenie lub złamanie kości, nadużywanie alkoholu lub narkotyków, jakiegokolwiek znany defekt glukuronidacji lub niedobór DPD, alergie na dowolny component chemioterapii, cetuksymab, doksycylinę, Reconval K1 lub maść Dermatop;
- inne schorzenia fizyczne lub psychiatryczne.

Dane demograficzne - dane dla populacji KRAS WT

Parametr		Grupa badana (CET+FOLFIRI)
Liczba chorych		54
Płeć, n (%)	Mężczyźni	31 (57,4)
	Kobiety	23 (42,6)
Wiek (zakres) [lata]	Mediana	63,9
	Średnia	44,7 - 86,2
Lokalizacja guza, n (%)	Okrężnica	40 (74,1)
	Odbyt nica	14 (25,9)
	II	1 (1,9%)
	III	11 (20,4)

Dermatux (publikacja Schimanski 2018)		
Status guza pierwotnego (klasyfikacja AJCC), n (%)	IV	39 (72,2)
	Niesklasyfikowany	3 (5,6)
Wcześniejsze terapie, n (%)	Chemioterapia adjuwantowa	10 (18,5)
	Radioterapia	3 (5,6)
	Operacja	37 (68,5)
Gen KRAS typu dzikiego		54 (100)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	31 (57,4)
	1	23 (42,6)
INTERWENCJA		
<p>Interwencja badana: Schemat leczenia dla wszystkich pacjentów obejmował standardową terapię składającą się z FOLFIRI w połączeniu z CET.</p> <p>Leczenie wspomagające: Standardowa premedykacja rekomendowana w celu uniknięcia reakcji alergicznych (30-60 min przed CET) składała się z preparatów przeciwhistaminowych (klemastyń lub dimetydyną) w połączeniu z kortykosteroidem oraz dodatkowo podanym dożylnie antagonistą receptora H₂ (ranitydyną lub cymetydyną).</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • roczny czas przeżycia wolnego od progresji choroby; • czas całkowitego przeżycia; • wskaźnik obiektywnej odpowiedzi całkowitej i częściowej; • odpowiedź na leczenie: kontrola choroby, odpowiedź obiektywna, odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, stabilizacja choroby, progresja choroby; • wskaźnik kontroli choroby; • rozwój trądziku (ang. <i>Acneiform exanthema</i>). 		

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu; KRAS – V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; FOLFIRI – schemat chemioterapii: irynotekan, folinian wapnia (leukoworyna), fluorouracil; mCRC – rak jelita grubego z przerzutami; ALAT – aminotransferaza alaninowa; ASAT – aminotransferaza asparaginianowa; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; CET – cetuksymab; H₂ – receptor histaminergiczny.

10.4 Prace włączone do opracowania

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji (por. Tab. 79).

Tab. 79. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1.	Chen 2016	Chen Q, Cheng M, Wang Z, Zhao S. The efficacy and safety of Panitumumab plus irinotecan-based chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2016;95(50):e5284.

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych w etapie II (por. Tab. 80) oraz w etapie III (por. Tab. 81) przeglądu systematycznego.

Tab. 80. Zestawienie badań pierwotnych włączonych w etapie II.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1.	Carrato 2017	Carrato A, Abad A, Massuti B, Grávalos C, Escudero P, Longo-Muñoz F, Manzano JL, Gómez A, Safont MJ, Gallego J, García-Paredes B, Pericay C, Dueñas R, Rivera F, Losa F, Valladares-Ayerbes M, González E, Aranda E; Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours (TTD). First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: A randomised, phase II trial (PLANET-TTD). <i>Eur J Cancer</i> . 2017;81:191-202.
2.	Ciardello 2014	Ciardello F, Normanno N, Maiello E, Martinelli E, Troiani T, Piscconti S, Giuliani F, Barone C, Carteni G, Rachiglio AM, Montesarchio V, Tonini G, Rizzi D, Cinieri S, Bordonaro R, Febbraro A, De Vita F, Orditura M, Fenizia F, Lambiase M, Rinaldi A, Tatangelo F, Botti G, Colucci G. Clinical activity of FOLFIRI plus cetuximab according to extended gene mutation status by next-generation sequencing: findings from the CAPRI-GOIM trial. <i>Ann Oncol</i> . 2014;25(9):1756-61.
3.	Degirmencioglu 2019	Degirmencioglu S, Tanriverdi O, Menekse S, Dogan M, Hacıoglu B, Oktay E, Erdem D, Arpacı E, Uluc BO, Turhal S, Yılmaz M, Pilancı KN, Sakin A, Araz M, Cokmert S, Ozdemir O, Sen E, Nayir E. A retrospective analysis on first-line bevacizumab, cetuximab, and panitumumab-containing regimens in patients with RAS-wild metastatic colorectal cancer: A Collaborative Study by Turkish Oncology Group (TOG). <i>J BUON</i> . 2019;24(1):136-142.
4.	Geredeli 2018	Geredeli C, Yasar N. FOLFIRI plus panitumumab in the treatment of wild-type KRAS and wild-type NRAS metastatic colorectal cancer. <i>World J Surg Oncol</i> . 2018;16(1):67.
5.	Heinemann 2014	Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hiescher J, Scholz M, Müller S, Link H, Niederle N, Rost A, Höffkes HG, Moehler M, Lindig RU, Modest DP, Rossius L, Kirchner T, Jung A, Stintzing S. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2014;15(10):1065-75.
6.	Karthaus 2014	Karthaus M, Hofheinz R, Mineur L, Greil R, Thaler J, Fernebro E, Overkamp F, Kröning H, Oliner KS, Köhne CH, Terwey J. Impact of tumour RAS/BRAF status on efficacy of first-line panitumumab + FOLFIRI in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). <i>Annals of Oncology</i> . 2014;25(Supplement 4):vi209.
7.	Karthaus 2016	Karthaus M, Hofheinz RD, Mineur L, Letocha H, Greil R, Thaler J, Fernebro E, Oliner KS, Boedigheimer M, Twomey B, Zhang Y, Demonty G, Köhne CH. Impact of tumour RAS/BRAF status in a first-line study of panitumumab + FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer. <i>Br J Cancer</i> . 2016;115(10):1215-1222.
8.	Köhne 2012	Köhne CH, Hofheinz R, Mineur L, Letocha H, Greil R, Thaler J, Fernebro E, Gamelin E, Decosta L, Karthaus M. First-line panitumumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer. <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> . 2012;138(1):65-72.
9.	Van Cutsem 2009	Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2009;360(14):1408-17.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
10.	Van Cutsem 2015	Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, Heinemann V, Tejpar S, Melezínek I, Beier F, Stroh C, Rougier P, van Krieken JH, Ciardiello F. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2015;33(7):692-700.

Tab. 81. Zestawienie badań pierwotnych włączonych w etapie III.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1.	Carrato 2017	Carrato A, Abad A, Massuti B, Grávalos C, Escudero P, Longo-Muñoz F, Manzano JL, Gómez A, Safont MJ, Gallego J, García-Paredes B, Pericay C, Dueñas R, Rivera F, Losa F, Valladares-Ayerbes M, González E, Aranda E; Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours (TTD). First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: A randomised, phase II trial (PLANET-TTD). <i>Eur J Cancer.</i> 2017;81:191-202.
2.	Dawoud 2014	Dawoud E, Shorbagy D, Hamza D, Aref A. Panitumumab plus FOLFIRI vs. Bevacizumab plus FOLFIRI for First Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer with Wild-Type KRAS Tumors; a retrospective study. <i>Asian Journal of Cancer.</i> 2014; 13(1):5-11.
3.	Heinemann 2014	Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, Müller S, Link H, Niederle N, Rost A, Höffkes HG, Moehler M, Lindig RU, Modest DP, Rossius L, Kirchner T, Jung A, Stintzing S. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2014;15(10):1065-75.
4.	Köhne 2012	Köhne CH, Hofheinz R, Mineur L, Letocha H, Greil R, Thaler J, Fernebro E, Gamelin E, Decosta L, Karthaus M. First-line panitumumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer. <i>J Cancer Res Clin Oncol.</i> 2012;138(1):65-72.
5.	Lang 2013	Láng I, Köhne CH, Folprecht G, Rougier P, Curran D, Hitre E, Sartorius U, Griebisch I, Van Cutsem E. Quality of life analysis in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated first-line with cetuximab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin. <i>Eur J Cancer.</i> 2013;49(2):439-48.
6.	Ocvirk 2010	Ocvirk J, Brodowicz T, Wrba F, Ciuleanu TE, Kurteva G, Beslija S, Koza I, Pápai Z, Messinger D, Yilmaz U, Faluhelyi Z, Yalcin S, Papamichael D, Wenczl M, Mrcic-Krmpotic Z, Shacham-Shmueli E, Vrbancic D, Esser R, Scheithauer W, Zielinski CC. Cetuximab plus FOLFOX6 or FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: CECOG trial. <i>World J Gastroenterol.</i> 2010;16(25):3133-43.
7.	Schimanski 2017	Schimanski CC, Staib F, Göhler T, Hebart H, Heike M(6), Neise M, Rudi J, Geer T, Dingeldein G, Lang C, Ehscheidt P, Flohr T, Josten KM, Karthaus M, Schmittel A, Wierecky J, Boller E, Indorf M, Wörns MA, Galle PR, Moehler M. Dermatix: phase IV trial of Cetuximab plus FOLFIRI in first-line metastatic colorectal cancer receiving a pre-defined skin care. <i>J Cancer Res Clin Oncol.</i> 2017;143(6):1023-1034.
8.	Thaler 2012	Thaler J, Karthaus M, Mineur L, Greil R, Letocha H, Hofheinz R, Fernebro E, Gamelin E, Baños A, Köhne CH. Skin toxicity and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer during first-line panitumumab

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		plus FOLFIRI treatment in a single-arm phase II study. <i>BMC Cancer</i> . 2012;12:438.
9.	Van Cutsem 2009	Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2009;360(14):1408-17.
10.	Van Cutsem 2011	Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, Cunningham D, Tejpar S, Schlichting M, Zubeł A, Celik I, Rougier P, Ciardiello F. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. <i>J Clin Oncol</i> . 2011;29(15):2011-9.
11.	Van Cutsem 2015	Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, Heinemann V, Tejpar S, Melezínek I, Beier F, Stroh C, Rougier P, van Krieken JH, Ciardiello F. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. <i>J Clin Oncol</i> . 2015;33(7):692-700.

10.5 Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tab. 82. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.

Nr.	Publikacja	Powód wykluczenia
1.	Adelstein B., Dobbins T., Harris C. i in., A systematic review and meta-analysis of KRAS status as the determinant of response to anti-EGFR antibodies and the impact of partner chemotherapy in metastatic colorectal cancer, <i>European Journal of Cancer</i> . 47 (9) (pp 1343-1354), 2011	niewłaściwa populacja – do przeglądu nie włączono badania oceniającego schemat PAN+FOLFIRI w I linii leczenia chorych na mCRC
2.	Allegra C., Jessup J., Somerfield M., i in., American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy, <i>J Clin Oncol</i> . 20;27(12):2091-6, 2009	niewłaściwa metodyka – opinia ASCO dotycząca oceny mutacji genu KRAS wykonana na podstawie przeglądu systematycznego. Żadne z badań włączonych do przeglądu systematycznego nie oceniało schematu PAN+FOLFIRI w I linii leczenia chorych na mCRC
3.	Amuamuta A., Seifu D., Anti-Epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer biotherapy: A systematic review,	niewłaściwa populacja – do przeglądu nie włączono badania oceniającego schemat PAN+FOLFIRI w I linii leczenia chorych na mCRC
4.	Ba-Sang DZ, Long ZW, Teng H, Zhao XP, Qiu J, Li MS. A network meta-analysis on the efficacy of sixteen targeted drugs in combination with chemotherapy for treatment of advanced/metastatic colorectal cancer. <i>Oncotarget</i> . 2016;7(51):84468-84479.	niewłaściwa populacja – do przeglądu nie włączono badania oceniającego schemat PAN+FOLFIRI w I linii leczenia chorych na mCRC
5.	Bekaii-Saab T., Wu C., Seeing the forest through the trees: A systematic review of the safety and efficacy	niewłaściwa metodyka – włączono jedno badanie dla schematu

Nr.	Publikacja	Powód wykluczenia
	of combination chemotherapies used in the treatment of metastatic colorectal cancer.	PAN+FOLFIRI, które było w toku (brak wyników)
6.	Belluomini L, Carandina I, Bonetti F, Urbini B, Daniel F, Lancia F, Martella LR, Toma I, Moretti A, Bannó E, Nisi C, Da Ros L, FRASSoldati A. Efficacy of anti-EGFR antibodies combined with chemotherapy for elderly patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and metanalysis. <i>Annals of Oncology</i> . 2017;28(Supplement 5):v178.	niewłaściwa metodyka – abstrakt
7.	Carandina I, Belluomini L, Bonetti F, Urbini B, Daniel F, Lancia F, Martella LR, Toma I, Moretti A, Bannó E, Nisi C, Da Ros L, Frassoldati A. Efficacy of anti-EGFR antibodies combined with chemotherapy for elderly patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and metanalysis. <i>Annals of Oncology</i> . 2017;28(Supplement 6):vi8.	niewłaściwa metodyka – abstrakt
8.	Chan DLH, Segelov E, Wong RSH, Smith A, Herbertson RA, Li BT, Tebbutt N, Price T, Pavlakis N. Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2017;6.	niewłaściwa populacja – do przeglądu nie włączono badania oceniającego schemat PAN+FOLFIRI w I linii leczenia chorych na mCRC
9.	Ciliberto D, Staropoli N, Caglioti F, Chiellino S, Ierardi A, Ingargiola R, Botta C, Arbitrio M, Correale P, Tassone P, Tagliaferri P. The best strategy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer patients in first-line treatment: A classic and Bayesian meta-analysis. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> . 2018;125:69-77.	niewłaściwa populacja – do przeglądu nie włączono badania oceniającego schemat PAN+FOLFIRI
10.	Cirocchi R., Trastulli S., Abraha I. i in., Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable Stage IV colorectal cancer, <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> NO: 8, 2012	niewłaściwa interwencja – w przeglądzie nie uwzględniono badań oceniających schemat PAN+FOLFIRI
11.	da Silva WC, de Araujo VE, Lima EMEA, Dos Santos JBR, Silva MRRD, Almeida PHRF, de Assis Acurcio F, Godman B, Kurdi A, Cherchiglia ML, Andrade EIG. Comparative Effectiveness and Safety of Monoclonal Antibodies (Bevacizumab, Cetuximab, and Panitumumab) in Combination with Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>BioDrugs</i> . 2018;32(6):585-606.	niewłaściwa populacja – do przeglądu nie włączono badania oceniającego schemat PAN+FOLFIRI
12.	Dahabreh I., Terasawa T., Castaldi P., Trikalinos T., Systematic review: Anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer, <i>Annals of Internal Medicine</i> . 154 (1) (pp 37-49), 2011	niewłaściwa interwencja – w przeglądzie nie uwzględniono badań oceniających schemat PAN+FOLFIRI
13.	Davies J., Goldberg R., First-line therapeutic strategies in metastatic colorectal cancer, <i>Oncology (Williston Park)</i> . Nov 30;22(13):1470-9, 2008	niewłaściwa metodyka – przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności
14.	De Stefano A., Carlomagno C., Beyond KRAS: Predictive factors of the efficacy of anti-EGFR monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer, <i>World Journal of Gastroenterology</i> . (29) (pp 9732-9743), 2014	niewłaściwa metodyka – przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności. Ponadto celem przeglądu była ocena wpływu predykcyjnych

Nr.	Publikacja	Powód wykluczenia
		czynników molekularnych na skuteczność terapii anty-EGFR.
15.	Funakoshi T., Suzuki M., Tamura K., Infectious complications in cancer patients treated with anti-EGFR monoclonal antibodies cetuximab and panitumumab: A systematic review and meta-analysis, <i>Cancer Treatment Reviews</i> . 40 (10) (pp 1221-1229), 2014	niewłaściwa populacja – do przeglądu nie włączono badania oceniającego schemat PAN+FOLFIRI w I linii leczenia chorych na mCRC
16.	Funke S., Brenner H., Chang-Claude J., Pharmacogenetics in colorectal cancer: A systematic review, <i>Pharmacogenomics</i> . 9 (8) (pp 1079-1099), 2008	niewłaściwa interwencja – w przeglądzie odnaleziono 2 badania, które mogłyby spełniać kryteria dla interwencji i populacji docelowej. Badania te odnaleziono na pełnych tekstach. Jedno z nich dotyczyło leczenia wyłącznie panitumumabem lub cetuksymabem, natomiast drugie dotyczyło leczenia chorych z nawrotem choroby.
17.	Garden B., Wu S., Lacouture M., The risk of nail changes with epidermal growth factor receptor inhibitors: a systematic review of the literature and meta-analysis (Structured abstract), <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 67 (3), 400-408, 2012	niewłaściwa interwencja – w przeglądzie nie uwzględniono badań oceniających schemat PAN+FOLFIRI
18.	Gouverneur A, Arnaud M, Berdai D, De Boissieu P, Fourier-Réglat A, Noize P, Salvo F. Efficacy of targeted therapies in metastatic colorectal cancer: Meta-analysis. <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i> . 2017;26(Supplement 2):363-364.	niewłaściwa metodyka – abstrakt
19.	Gouverneur A, Arnaud M, Berdai D, De Boissieu P, Fourier-Réglat A, Noize P, Salvo F. Efficacy of targeted therapies metastatic colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. <i>Fundamental and Clinical Pharmacology</i> . 2017;31(Supplement 1):8.	niewłaściwa metodyka – abstrakt
20.	Hintringer K., Panitumumab (Vectibix) for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (Structured abstract), <i>Health Technology Assessment Database</i> NO: 1, 2010	niewłaściwa interwencja – w przeglądzie nie uwzględniono badań oceniających schemat PAN+FOLFIRI
21.	HTA-32010000218, KRAS mutations and epidermal growth factor receptor inhibitor therapy in metastatic colorectal cancer (Structured abstract), <i>Health Technology Assessment Database</i> NO: 1, 2008	niewłaściwa metodyka – przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności.
22.	HTA-32010000608, Panitumumab (Vectibix) for first-line metastatic colorectal cancer (Structured abstract), <i>Health Technology Assessment Database</i> NO: 1, 2008	niewłaściwa interwencja – w przeglądzie nie uwzględniono badań oceniających schemat PAN+FOLFIRI
23.	HTA-32012000259, Panitumumab (Vectibix®) as 1st-line combination therapy for the treatment of WT KRAS colorectal cancer ? 1st Update 2011 (Structured abstract), <i>Health Technology Assessment Database</i> NO: 1, 2011	niewłaściwa metodyka – przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności.

Nr.	Publikacja	Powód wykluczenia
24.	Hubbard J., Alberts S., Alternate dosing of cetuximab for patients with metastatic colorectal cancer, <i>Gastrointestinal Cancer Research</i> . 6 (2) (pp 47-55), 2013	niewłaściwa metodyka – przegląd niespełniający kryteriów systematyczności oceniające modyfikację dawek cetuksymabu
25.	Ibrahim E.M. Abouelkhair K.M., Clinical outcome of panitumumab for metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS status: A meta-analysis of randomized clinical trials, <i>Medical Oncology</i> . 28 (SUPPL. 1) (pp S310-S317), 2011	niewłaściwa populacja – do przeglądu nie włączono badania oceniającego schemat PAN+FOLFIRI w I linii leczenia chorych na mCRC
26.	Khattak M., Martin H., Davidson A., Phillips M., Role of First-Line Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Therapy Compared With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Advanced Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials, <i>Clin Colorectal Cancer</i> . 2015 Jan 9. pii: S1533-0028(15)00003-1, 2015	niewłaściwa interwencja – w przeglądzie nie uwzględniono badań oceniających schemat PAN+FOLFIRI
27.	Khattak MA, Martin H, Davidson A, Phillips M. Role of first-line anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy in advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Clin Colorectal Cancer</i> . 2015;14(2):81-90.	niewłaściwa populacja – do przeglądu nie włączono badania oceniającego schemat PAN+FOLFIRI
28.	Li Z, Huang Y, Zhao R, Cui Y, Zhou Y, Wu X. Chemotherapy plus Panitumumab Versus Chemotherapy plus Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer: A Meta-analysis. <i>Sci Rep</i> . 2018;8(1):510.	niewłaściwa populacja – do przeglądu nie włączono badania oceniającego schemat PAN+FOLFIRI w I linii leczenia chorych na mCRC
29.	Liang RF, Zheng LL. The efficacy and safety of Panitumumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis from five randomized controlled trials. <i>Drug Des Devel Ther</i> . 2015;9:4471-8.	niewłaściwa populacja – do przeglądu nie włączono badania oceniającego schemat PAN+FOLFIRI w I linii leczenia chorych na mCRC
30.	Lin A., Buckley N., Lu A. i in., Effect of KRAS mutational status in advanced colorectal cancer on the outcomes of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy: A systematic review and meta-analysis, <i>Clinical Colorectal Cancer</i> . 10 (1) (pp 63-69), 2011	niewłaściwa populacja – do przeglądu nie włączono badania oceniającego schemat PAN+FOLFIRI w I linii leczenia chorych na mCRC
31.	Lin J., Webber E., Senger C. i in., Systematic review of pharmacogenetic testing for predicting clinical benefit to anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer, <i>American Journal of Cancer Research</i> . 1 (5) (pp 650-662), 2011	niewłaściwa interwencja – w przeglądzie nie uwzględniono badań oceniających schemat PAN+FOLFIRI
32.	Loupakis F., Cremolini C., Salvatore L. i in., Clinical impact of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Meta-analytical estimation and implications for therapeutic strategies, <i>Cancer</i> . 118 (6) (pp 1523-1532), 2012	niewłaściwa interwencja – w przeglądzie nie uwzględniono badań oceniających schemat PAN+FOLFIRI
33.	Merla A., Goel S., Novel drugs targeting the epidermal growth factor receptor and its downstream pathways in the treatment of colorectal cancer: A systematic review, <i>Chemotherapy Research and Practice</i> . Article Number: 387172, 2012	niewłaściwa metodyka – przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności.

Nr.	Publikacja	Powód wykluczenia
34.	Nie F., Shen J., Tong J. i in., Meta-analysis: The efficacy and safety of monoclonal antibody targeted to epidermal growth factor receptor in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer, <i>Journal of Digestive Diseases</i> . 10 (4) (pp 247-257), 2009	niewłaściwa interwencja – w przeglądzie nie uwzględniono badań oceniających schemat PAN+FOLFIRI
35.	Petrelli F, Ardito R, Ghidini A, Zaniboni A, Ghidini M, Barni S, Tomasello G. Different Toxicity of Cetuximab and Panitumumab in Metastatic Colorectal Cancer Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Oncology</i> . 2018;94(4):191-199.	niewłaściwa populacja – do przeglądu nie włączono badania oceniającego schemat PAN+FOLFIRI w I linii leczenia chorych na mCRC
36.	Petrelli F., Barni S., Resectability and outcome with anti-EGFR agents in patients with KRAS wild-type colorectal liver-limited metastases: A meta-analysis, <i>International Journal of Colorectal Disease</i> . 27 (8) (pp 997-1004), 2012	niewłaściwa populacja – do przeglądu nie włączono badania oceniającego schemat PAN+FOLFIRI w I linii leczenia chorych na mCRC
37.	Petrelli F., Borgonovo K., Cabiddu M. i in., Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: A meta-analysis, <i>International Journal of Colorectal Disease</i> . 26 (7) (pp 823-833), 2011	niewłaściwa interwencja – w przeglądzie nie uwzględniono badań oceniających schemat PAN+FOLFIRI
38.	Petrelli F., Borgonovo K., Cabiddu M. i in., Risk of anti-EGFR monoclonal antibody-related hypomagnesemia: Systematic review and pooled analysis of randomized studies, <i>Expert Opinion on Drug Safety</i> . 11 (SUPPL. 1) (pp S9-S19), 2012	niewłaściwa populacja – do przeglądu nie włączono badania oceniającego schemat PAN+FOLFIRI w I linii leczenia chorych na mCRC
39.	Petrelli F., Cabiddu M., Borgonovo K., Barni S., Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials (Structured abstract), <i>Annals of Oncology</i> 23 (7) PG: 1672-1679, 2012	niewłaściwa populacja – do przeglądu nie włączono badania oceniającego schemat PAN+FOLFIRI w I linii leczenia chorych na mCRC
40.	Pietrantonio F, Cremolini C, Petrelli F, Di Bartolomeo M, Loupakis F, Maggi C, Antoniotti C, de Braud F, Falcone A, Iacovelli R. First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> . 2015;96(1):156-66.	niewłaściwa populacja – do przeglądu nie włączono badania oceniającego schemat PAN+FOLFIRI
41.	Pietrantonio F., Petrelli F., Coinu A i in., Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: A meta-analysis, <i>Eur J Cancer</i> . 2015 Mar;51(5):587-594, 2015	niewłaściwa populacja – do przeglądu nie włączono badania oceniającego schemat PAN+FOLFIRI w I linii leczenia chorych na mCRC
42.	Pohl M., Reinacher-Schick A., Schmiegel W., Palliative endoscopic and chemotherapeutic treatment, <i>European Surgery - Acta Chirurgica Austriaca</i> . 42 (6) (pp 287-298), 2010	niewłaściwa metodyka – przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności.
43.	Qi W., Shen Z., Tang L., Yao Y., Does the addition of targeted biological agents to first-line chemotherapy for advanced colorectal cancer increase complete response? A systematic review and meta-analysis, <i>Colorectal Disease</i> . 16 (9) (pp O300-O307), 2014	niewłaściwa interwencja – w przeglądzie nie uwzględniono badań oceniających schemat PAN+FOLFIRI
44.	Rivera F, Karthaus M, Valladares-Ayerbes M, Gallego J, Koukakis R, Demonty G, Douillard JY. An exploratory study-level meta-analysis assessing the impact of	niewłaściwa metodyka – abstrakt

Nr.	Publikacja	Powód wykluczenia
	early tumour shrinkage on overall survival in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer receiving first-line treatment in three randomised Panitumumab trials. <i>Annals of Oncology</i> . 2016;27(Supplement 2):ii114.	
45.	Rosa B, de Jesus JP, de Mello EL, Cesar D, Correia MM. Effectiveness and safety of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer treatment: systematic review and meta-analysis. <i>Ecancermedicalscience</i> . 2015;9:582.	niewłaściwa populacja – do przeglądu nie włączono badania oceniającego schemat PAN+FOLFIRI
46.	Sakai D, Kudo T, Kato A, Sueda T, Takahashi H, Hara-guchi N, Nishimura J, Hata T, Matsuda C, Mizushima T, Doki Y, Mori M, Satoh T. Effect of subsequent chemotherapy on overall survival in first-line chemotherapy with targeted agents for patients with metastatic colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis of randomized control trials. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2017;35(4 Supplement 1).	niewłaściwa metodyka – abstrakt
47.	Silva WC, Lima EMA, Araújo VE, Santos JBR, Silva MRR, Acúrcio FA, Cherchiglia ML, Andrade EIG. Comparative effectiveness and safety of monoclonal antibodies (bevacizumab, cetuximab and Panitumumab) in the treatment of metastatic colorectal cancer: Systematic review and metanalysis. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2017;35(15 Supplement 1).	niewłaściwa populacja – do przeglądu nie włączono badania oceniającego schemat PAN+FOLFIRI w I linii leczenia chorych na mCRC
48.	Song X., Long S., Barber B., i in., Systematic review on infusion reactions associated with chemotherapies and monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer, <i>Current Clinical Pharmacology</i> . 7 (1) (pp 56-65), 2012	niewłaściwa interwencja – do przeglądu włączono 1 badanie, w którym oceniano panitumumab + FOLFIRI w badanej populacji. Jednak badanie to odnaleziono na pełnym tekście i wykazano niezgodny z badaną interwencją schemat dawkowania leków.
49.	Sorich M, Wiese M., Rowland A. i in., Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials, <i>Ann Oncol</i> . 26(1):13-21, 2015	niewłaściwa populacja – do przeglądu nie włączono badania oceniającego schemat PAN+FOLFIRI w I linii leczenia chorych na mCRC
50.	Tamburini E, Gianni L, Pasini G, Papi M, Stocchi L, Rudnas B, Affatato A, Drudi F, Nicoletti S, Santelmo C, Ridolfi C, Fantini M, Tassinari D. Anti-EGFR or Bevacizumab in first line treatment of RAS wild type metastatic colorectal neoplasm (RwtmCRC): Pooled analysis of randomized clinical trials. <i>European Journal of Cancer</i> . 2015;51(SUPPL. 3):S365.	niewłaściwa metodyka – abstrakt
51.	Tamburini E, Rudnas B, Gianni L, Drudi F, Nicoletti S, Santelmo C, Ridolfi C, Pasini G, Fabbri P, Papi M, Tassinari D. Anti-EGFR or Bevacizumab in first line treatment of RAS wild type metastatic colorectal neoplasm(RwtmCRC): Meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Annals of Oncology</i> . 2015;26(SUPPL. 6):vi36	niewłaściwa metodyka – abstrakt

Nr.	Publikacja	Powód wykluczenia
52.	Tang N., Li H., Qiu Y. i in., Risk/benefit profile of panitumumab-based therapy in patients with metastatic colorectal cancer: evidence from five randomized controlled trials, <i>Tumour Biol.</i> ;35(10):10409-18, 2014	niewłaściwa populacja – do przeglądu nie włączono badania oceniającego schemat PAN+FOLFIRI w I linii leczenia chorych na mCRC
53.	Tol J. Punt C.J.A., Monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer: A review, <i>Clinical Therapeutics</i> . 32 (3) (pp 437-453), 2010	niewłaściwa interwencja – w przeglądzie nie uwzględniono badań oceniających schemat PAN+FOLFIRI
54.	Vale C., Tierney J., Fisher D. i in., Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis, <i>Cancer Treatment Reviews</i> . 38 (6) (pp 618-625), 2012	niewłaściwa interwencja – w przeglądzie nie uwzględniono badań oceniających schemat PAN+FOLFIRI
55.	Wagner A., Arnold D., Grothey A. i in., Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer, <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> NO: 3, 2009	niewłaściwa interwencja – w przeglądzie nie uwzględniono badań oceniających schemat PAN+FOLFIRI
56.	Wang Q., Qi Y., Zhang D. i in., Electrolyte disorders assessment in solid tumor patients treated with anti-EGFR monoclonal antibodies: a pooled analysis of 25 randomized clinical trials, <i>Tumour Biol</i> . 2014 Dec 28, 2014	niewłaściwa populacja – do przeglądu nie włączono badania oceniającego schemat PAN+FOLFIRI w I linii leczenia chorych na mCRC
57.	Zhou A, Cameron C, Mak D. A systematic review and network meta-analysis of Panitumumab with chemotherapy in the first-line treatment of patients with wild-type ras metastatic colorectal cancer (mCRC) with left-sided tumors. <i>Value in Health</i> . 2018.21(Supplement 1):S18.	niewłaściwa metodyka – abstrakt

Tab. 83. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II i III etap.

Nr.	Publikacja	Powód wykluczenia
1.	Abad A, Massuti B, Gravalos C, Escudero P, Guillen C, Manzano JL, Gomez MA, Safont MJ, Plazas JG, Sastre J, et al. Phase II trial of panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in subjects with KRAS wild-type colorectal cancer and liver-limited disease: the PLANET study. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2014;32(15 SUPPL. 1).	etap II: niewłaściwa populacja; etap III: niewłaściwa metodyka - abstrakt
2.	Abad A.; Massuti B.; Grávalos C.; Escudero P.; Guillén-Ponce C.; Manzano J.L.; Ortiz M.J.; Safont M.J.; Gallego J.; Sastre J.; Pericay C.; Dueñas R.; Rivera F.; Losa F.; Valladares-Ayerbes M.; González E.; Robles L.; Aranda E.; Carrato A. Early tumour shrinkage (ETS) and depth of response (DpR) with first-line panitumumab (P) plus FOLFOX4 (P-FOLFOX4) or FOLFIRI (P-FOLFIRI) in patients (pts) with wild-type (WT) RAS colorectal cancer (CRC) and liver-limited disease (LLD). <i>European Journal of Cancer</i> . 2015;51(SUPPL. 3):S374-SS375.	etap II i III: niewłaściwa metodyka – abstrakt
3.	Azadeh P, Mortazavi N, Tahmasebi A, Hosseini Kamal F, Novin K. Cetuximab Plus Various Chemotherapy Regimens for Patients with KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer. <i>Chemotherapy</i> . 2016;61(1):51-6.	etap II i III: niewłaściwa populacja - pacjenci wcześniej leżeni
4.	Berlin J., Posey J., Tchekmedyian S. i in., Panitumumab with irinotecan/Leucovorin/5-fluorouracil for first-line treatment of metastatic colorectal cancer, <i>Clin Colorectal Cancer</i> . 6(6):427-32, 2007	etap II i III: niewłaściwa interwencja

Nr.	Publikacja	Powód wykluczenia
5.	Carrato A, Abad A, Massuti B, Grávalos C, Escudero P, Longo-Muñoz F, Manzano JL, Gómez A, Safont MJ, Gallego J, García-Paredes B, Pericay C, Dueñas R, Rivera F, Losa F, Valladares-Ayerbes M, González E, Aranda E; Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours (TTD). First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: A randomised, phase II trial (PLANET-TTD). <i>Eur J Cancer</i> . 2017;81:191-202.	etap II: niewłaściwa populacja
6.	Chan W., Lee V., Siu W i in., Biweekly cetuximab and first-line chemotherapy in chinese patients with k-ras wild-type colorectal cancers, <i>South Asian Journal of Cancer</i> . 3 (3) (pp 175-178), 2014	etap II i III: niewłaściwy komparator
7.	Chen Y., Cao D., Bi F. i in., Biweekly cetuximab plus FOLFIRI/irinotecan as first/second-line chemotherapy for patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis in Southwest Chinese population, <i>Med Oncol</i> . 31(5):935, 2014	etap II i III: niewłaściwa metodyka
8.	Chiritescu G.; Dumon K.; Macarulla Mercadé T.; Lang I.; Santos Vivas C.; Papai Z.; Janssens J.; Hendrickx K.; Pracht M.; Van Den Eynde M.; Taieb J.; Moons V.; Geboes K.; Van Laethem J.; Greil R.; Cervantes A.; Vergauwe P.; Ferrante M.; Vanderstraeten E.; Fridrik M.; Wöll E.; Limon M.; Rivera F.; Sagaert X.; Tejpar S.; Van Cutsem E. A two arm phase II study of FOLFIRI in combination with standard or escalating dose of cetuximab as first line treatment for metastatic colorectal cancer: Everest 2 final results. <i>Annals of Oncology</i> . 2018;29(5):v105.	etap II i III: brak pełnego tekstu
9.	Ciardiello F, Lenz H-J, Kohne C-H, Heinemann V, Tejpar S, Melezinek I, Beier F, Stroh C, Van Cutsem E. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in CRYSTAL study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFIRI with/without cetuximab. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2014;32(15 SUPPL. 1).	etap II i III: niewłaściwa metodyka – abstrakt
10.	Ciardiello F, Normanno N, Maiello E, Martinelli E, Troiani T, Pisconti S, Giuliani F, Barone C, Carteni G, Rachiglio AM, Montesarchio V, Tonini G, Rizzi D, Cinieri S, Bordonaro R, Febbraro A, De Vita F, Orditura M, Fenizia F, Lambiase M, Rinaldi A, Tatangelo F, Botti G, Colucci G. Clinical activity of FOLFIRI plus cetuximab according to extended gene mutation status by next-generation sequencing: findings from the CAPRI-GOIM trial. <i>Ann Oncol</i> . 2014;25(9):1756-61.	etap III; niewłaściwa populacja
11.	Ciardiello F.; Martinelli E.; Cardone C.; Troiani T.; Normanno N.; Pisconti S.; Bordonaro R.; Nappi A.; Giuliani F.; Biglietto M.; Barone C.; Rachiglio A.M.; Montesarchio V.; Cinieri S.; Rizzi D.; Febbraro A.; Latiano T.; Modoni G.; Colucci G.; Maiello E. Survival analysis of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA wild type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts) treated with FOLFIRI plus cetuximab in the CAPRI-GOIM trial. <i>Annals of Oncology</i> . 2017;28(Supplement 6):vi5.	etap II i III: niewłaściwa metodyka – abstrakt
12.	Cubillo A., Rodriguez-Pascual J., López-Ríos F. i in., Phase II Trial of Target-guided Personalized Chemotherapy in First-line Metastatic Colorectal Cancer, <i>Am J Clin Oncol</i> . 2014 Feb 10. [Epub ahead of print]	etap II i III: niewłaściwa interwencja

Nr.	Publikacja	Powód wykluczenia
13.	Cushman S., Jiang C., Hatch A. i in., Gene Expression Markers of Efficacy and Resistance to Cetuximab Treatment in Metastatic Colorectal Cancer: RESULTS from CALGB 80203 (Alliance), Clin Cancer Res., 21(5):1078-86, 2015	etap II i III: niewłaściwy komparator
14.	Dahdaleh FS, Sherman SK, Poli EC, Vigneswaran J, Polite BN, Sharma MR, Catenacci DV, Maron SB, Turaga KK. Obstruction predicts worse long-term outcomes in stage III colon cancer: A secondary analysis of the N0147 trial. Surgery. 2018;164(6):1223-1229.	etap II i III: niewłaściwa metodyka – brak wyników w grupie pacjentów stosujących skojarzenie z FOLFIRI oraz z KRAS wild type
15.	Degirmencioglu S, Tanriverdi O, Menekse S, Dogan M, Hacıoglu B, Oktay E, Erdem D, Arpacı E, Uluc BO, Turhal S, Yılmaz M, Pilancı KN, Sakin A, Araz M, Cokmert S, Ozdemir O, Sen E, Nayir E. A retrospective analysis on first-line bevacizumab, cetuximab, and panitumumab-containing regimens in patients with RAS-wild metastatic colorectal cancer: A Collaborative Study by Turkish Oncology Group (TOG). J BUON. 2019;24(1):136-142.	etap III; niewłaściwa populacja
16.	Feliu J.; Salud A.; Losada E.P.; Alonso V.; Cubillo A.; Soler G.; Carmona A.; Casado A.R.; Martinez-Amores B.; Morales M.G.; Llorca C.; Lopez C.C.; Gonzalez G.S.; Escudero P.; Declara I.M.; Aparicio J. First-line treatment with panitumumab plus FOLFIRI in elderly patients with RAS/BRAF wild-type unresectable metastatic colorectal cancer and good performance status: OPALO trial. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(15 Supplement 1).	etap II i III: brak pełnego tekstu
17.	Folprecht G., Gruenberger T., Bechstein W. i in., Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study), Ann Oncol. 25(5):1018-25, 2014	etap II i III: niewłaściwa metodyka
18.	Folprecht G., Gruenberger T., Bechstein W. i in., Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial, The Lancet Oncology. 11 (1) (pp 38-47), 2010	etap II i III: niewłaściwa populacja
19.	Folprecht G., Lutz M., Schöffski P. i in., Cetuximab and irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma, Ann Oncol. 17(3):450-6, 2006	etap II i III: niewłaściwy komparator
20.	Formiga MN, Fanelli MF, Dettino AL, Nicolau UR, Cavicchioli M, Lima EN, de Mello CA. Is early response by (18)F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography-computed tomography a predictor of long-term outcome in patients with metastatic colorectal cancer? J Gastrointest Oncol. 2016;7(3):365-72.	etap II i III: niewłaściwa metodyka - brak wyników dla subpopulacji FOLFIRI
21.	Geredeli C, Yasar N. FOLFIRI plus panitumumab in the treatment of wild-type KRAS and wild-type NRAS metastatic colorectal cancer. World J Surg Oncol. 2018;16(1):67.	etap III: niewłaściwa populacja
22.	Huiskens J.; Van Gulik T.M.; Van Lienden K.P.; Engelbrecht M.R.W.; Meijer G.A.; Van Grieken N.C.T.; Schriek J.; Keijser A.; Mol L.; Molenaar I.Q.; Verhoef C.; De Jong K.P.; Dejong C.H.C.; Kazemier G.; Ruers T.; De Wilt J.H.W.; Van Tinteren H.; Punt C.J.A. Treatment strategies in colorectal cancer patients with initially unresectable liver-only metastases: The randomized phase III	etap II i III: niewłaściwa metodyka – abstrakt

Nr.	Publikacja	Powód wykluczenia
	CAIRO5 study of the Dutch Colorectal Cancer Group. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2015;33(15 SUPPL. 1).	
23.	Huiskens J.; van Gulik T.M.; van Lienden K.P.; Engelbrecht M.R.W.; Meijer G.A.; van Grieken N.C.T.; Schriek J.; Keijser A.; Mol L.; Molenaar I.Q.; Verhoef C.; de Jong K.P.; Dejong K.H.C.; Kazemier G.; Ruers T.M.; de Wilt J.H.W.; van Tinteren H.; Punt C.J.A. Treatment strategies in colorectal cancer patients with initially unresectable liver-only metastases, a study protocol of the randomised phase 3 CAIRO5 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). <i>BMC Cancer</i> . 2015;15(1 Article Number: 365).	etap II i III: niewłaściwa metodyka
24.	Innocenti F.; Owzar K.; Jiang C.; Sibley A.; Niedzwiecki D.; Lenz H.-J.; Bertagnolli M.M.; Friedman P.N.; Furukawa Y.; Kubo M.; Ratain M.J.; Blanke C.D.; Venook A.P.; McLeod H.L. A genome-wide association study (GWAS) of overall survival (OS) in 609 metastatic colorectal cancer (mCRC) patients treated with chemotherapy and biologics in CALGB 80405. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2015;33(15 SUPPL. 1).	etap II i III: niewłaściwa metodyka – abstrakt
25.	Jia J, Zhang P, Gou M, Yang F, Qian N, Dai G. The Role of Serum CEA and CA19-9 in Efficacy Evaluations and Progression-Free Survival Predictions for Patients Treated with Cetuximab Combined with FOLFOX4 or FOLFIRI as a First-Line Treatment for Advanced Colorectal Cancer. <i>Dis Markers</i> . 2019;2019:6812045.	etap II i III: niewłaściwa metodyka – CET+FOLFIRI/FOLFOX; brak analizy w podgrupach
26.	Karthaus M, Hofheinz RD, Mineur L, Letocha H, Greil R, Thaler J, Fernebro E, Oliner KS, Boedigheimer M, Twomey B, Zhang Y, Demonty G, Köhne CH. Impact of tumour RAS/BRAF status in a first-line study of panitumumab + FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer. <i>Br J Cancer</i> . 2016;115(10):1215-1222.	etap III: niewłaściwa populacja
27.	Karthaus M.; Hofheinz R.; Mineur L.; Letocha H.; Greil R.; Thaler J.; Fernebro E.; Zhang Y.; Demonty G.; Köhne C.-H. Tumor response as important parameter during first-line treatment of metastatic colorectal carcinoma (mCRC) with panitumumab + FOLFIRI. <i>Oncology Research and Treatment</i> . 2016;39(SUPPL. 1):73.	etap II i III: niewłaściwa metodyka – abstrakt
28.	Karthaus M.; Hofheinz R.; Mineur L.; Letocha H.; Greil R.; Thaler J.; Fernebro E.; Zhang Y.; Oliner K.S.; Demonty G.; Köhne C.H. Tumour response outcomes during the first-line treatment of metastatic colorectal carcinoma (mCRC) with panitumumab + FOLFIRI. <i>European Journal of Cancer</i> . 2015;51(SUPPL. 3): S375-S376.	etap III: niewłaściwa populacja
29.	Karthaus M.; Van Den Eynde M.; Mineur L.; Thaler J.; Koukakis R.; Berkhout M.; Gallego J. Impact of primary tumour location (PTL) on outcomes in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) undergoing firstline panitumumab (Pmab) + FOLFIRI treatment. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2018;36(4 Supplement 1).	etap II i III: niewłaściwa metodyka – abstrakt
30.	Luo W., He W., Wen Q i in., Changes of TCR repertoire diversity in colorectal cancer after Erbitux (cetuximab) in combination with chemotherapy, <i>Am J Cancer Res.</i> , 19;4(6):924-33, 2014	etap II i III: niewłaściwa metodyka
31.	Martinelli E.; Cardone C.; Troiani T.; Normanno N.; Pisconti S.; Bordonaro R.; Nappi A.; Giuliani F.; Biglietto M.; Barone C.; Rachiglio A.M.; Montesarchio V.; Cinieri S.; Rizzi D.; Febbraro A.; Lattiano T.P.; Modoni G.; Colucci G.; Maiello E.; Ciardiello F. Survival analysis of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA wild type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts) treated with FOLFIRI plus cetuximab in the CAPRI- GOIM trial. <i>Annals of Oncology</i> . 2017;28(Supplement 5):v185.	etap II i III: niewłaściwa metodyka – abstrakt

Nr.	Publikacja	Powód wykluczenia
32.	Michl M, Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmueller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, Mueller S, Lerch MM, Modest DP, Kirchner T, Jung A, Heinemann V; FIRE-3 Study Group. CEA response is associated with tumor response and survival in patients with KRAS exon 2 wild-type and extended RAS wild-type metastatic colorectal cancer receiving first-line FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab (FIRE-3 trial). <i>Ann Oncol.</i> 2016;27(8):1565-72.	etap II i III: niewłaściwa populacja - brak wyodrębnionych wyników dla populacji KRAS <i>wild type</i>
33.	Min B., Kim N., Ahn J. i in., Cetuximab in combination with 5-fluorouracil, Leucovorin and irinotecan as a neoadjuvant chemotherapy in patients with initially unresectable colorectal liver metastases, <i>Onkologie.</i> 30 (12) (pp 637-643), 2007	etap II i III: niewłaściwa populacja
34.	Modest D.P.; Stintzing S.; Fischer Von Weikersthal L.; Decker T.; Kiani A.; Vehling-Kaiser U.; Al-Batran S.-E.; Heintges T.; Lerchenmüller C.; Kahl C.; Seipelt G.; Kullmann F.; Stauch M.; Scheithauer W.; Held S.; Möhler M.; Jung A.; Kirchner T.; Heinemann V. Clinical relevance of subsequent treatment procedures on overall survival in FIRE-3/AIO KRK0306 (FOLFIRI plus cetuximab [arm A] or bevacizumab [arm B]) in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer. <i>Oncology Research and Treatment.</i> 2016;39(SUPPL. 1):11.	etap II i III: niewłaściwa metodyka – abstrakt
35.	Modest D.P.; Stintzing S.; Von Welkersthal L.F.; Sobrero A.F.; Decker T.; Kiani A.; Vehling-Kaiser U.; Al-Batran S.-E.; Heintges T.; Seipelt G.; Lerchenmuller C.A.; Kahl C.; Kullmann F.; Stauch M.; Scheithauer W.; Held S.; Moehler M.H.; Jung A.; Kirchner T.; Heinemann V. Time-course evaluation of survival and treatment in FIRE-3 (AIO KRK0306, first-line therapy of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer with FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab). <i>Journal of Clinical Oncology.</i> 2016;34(4 SUPPL. 1).	etap II i III: niewłaściwa metodyka – abstrakt
36.	Modest DP, Stintzing S, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Held S, Möhler M, Jung A, Kirchner T, Heinemann V. Impact of Subsequent Therapies on Outcome of the FIRE-3/AIO KRK0306 Trial: First-Line Therapy With FOLFIRI Plus Cetuximab or Bevacizumab in Patients With KRAS Wild-Type Tumors in Metastatic Colorectal Cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2015 Nov 10;33(32):3718-26.	etap II i III: niewłaściwa populacja - pacjenci wcześniej leżeni
37.	NCT00077233. FOLFIRI or FOLFOX With or Without Cetuximab in Patients With Metastatic Adenocarcinoma of the Colon or Rectum. https://clinicaltrials.gov/show/nct00077233	etap II i III: brak wyników badania
38.	NCT00286130. Safety and Efficacy of Folfox6 + Cetuximab Versus FOLFIRI +Cetuximab in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/nct00286130	etap II i III: brak wyników badania
39.	NCT02484833. Erbitux METastatic Colorectal Cancer Strategy Study. https://clinicaltrials.gov/show/nct02484833	etap II i III: brak wyników badania
40.	Ohta K.; Ikenaga M.; Uemura M.; Sakata K.; Nishimura J.; Hata T.; Matsuda C.; Mizushima T.; Doki Y.; Mori M. First-line cetuximab-based chemotherapies for patients with advanced or metastatic KRAS wild-type colorectal cancer. <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology.</i> 2016;31(Supplement 3):216.	etap II i III: niewłaściwa metodyka – abstrakt
41.	Pinto C, Normanno N, Orlandi A, Fenizia F, Damato A, Maiello E, Tamburini E, Di Costanzo F, Tonini G, Bilancia D, Corsi D, Pisconti	etap II i III: niewłaściwy komparator –

Nr.	Publikacja	Powód wykluczenia
	S, Ferrau F, Gori S, Daniele B, Zaniboni A, Soto Parra H, Frassinetti GL, Iaffaioli RV, Cassata A, Zampino MG, Repetto L, Calegari MA, Barone C; all the investigators of ERMES study group. Phase III study with FOLFIRI + cetuximab versus FOLFIRI + cetuximab followed by cetuximab alone in RAS and BRAF WT mCRC. <i>Future Oncol.</i> 2018;14(14):1339-1346.	leuowatryna w dawce 200mg/m ²
42.	Raoul J., Van Laethem J., Peeters M, i in., Cetuximab in combination with irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid (FOLFIRI) in the initial treatment of metastatic colorectal cancer: a multicentre two-part phase I/II study, <i>MC Cancer.</i> 14;9:112, 2009	etap II i III: niewłaściwa populacja
43.	Schimanski CC, Staib F, Göhler T, Hebart H, Heike M(6), Neise M, Rudi J, Geer T, Dingeldein G, Lang C, Ehscheidt P, Flohr T, Josten KM, Karthaus M, Schmittel A, Wierecky J, Bollner E, Indorf M, Wörns MA, Galle PR, Moehler M. Dermatux: phase IV trial of Cetuximab plus FOLFIRI in first-line metastatic colorectal cancer receiving a pre-defined skin care. <i>J Cancer Res Clin Oncol.</i> 2017;143(6):1023-1034.	etap II: niewłaściwa populacja
44.	Stapelkamp C.; Byrne B.; Van Hout B. Adjustment of OS in crystal for post-study anti-cancer therapies. <i>Value in Health.</i> 2016;19(7):A394.	etap II i III: niewłaściwa metodyka – abstrakt
45.	Stintzing S., Fischer von Weikersthal L., Decker T. i in., FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer-subgroup analysis of patients with KRAS: mutated tumours in the randomised German AIO study KRK-0306, <i>Ann Oncol,</i> 23(7):1693-9, 2012	etap II i III: niewłaściwa metodyka
46.	Stintzing S.; Fischer Von Weikersthal L.; Decker T.; Kiani A.; Vehling-Kaiser U.; Al-Batran S.-E.; Heintges T.; Lerchenmüller C.; Kahl C.; Seipelt G.; Kullmann F.; Stauch M.; Hielscher J.; Lerch M.; Scheithauer W.; Jagenburg A.; Held S.; Modest D.; Jung A.; Kirchner T.; Heinemann V. BRAF mutant and RAS mutant patients treated with FOLFIRI plus Bevacizumab or FOLFIRI plus cetuximab. Role of ETS and molecular markers in FIRE-3 (AIO KRK-0306). <i>Annals of Oncology.</i> 2016;27(Supplement 2):ii112.	etap II i III: niewłaściwa metodyka – abstrakt
47.	Stintzing S.; Lenz H.-J.; Neureiter D.; Von Weikersthal L.F.; Al-Batran S.-E.; Heintges T.; Lerchenmüller C.; Kahl C.; Seipelt G.; Kullmann F.; Vehling-Kaiser U.; Möhler M.; Scheithauer W.; Held S.; Modest D.P.; Jung A.; Kirchner T.; Wirapati P.; Tejpar S.; Heinemann V. Consensus molecular subgroups (CMS) of colorectal cancer (CRC) and 1st-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab in the FIRE-3 (AIO KRK-0306) trial. <i>Oncology Research and Treatment.</i> 2018;41(Supplement 1):8-9.	etap II i III: niewłaściwa metodyka – abstrakt
48.	Stintzing S.; Miller-Phillips L.; Von Weikersthal L.F.; Decker T.; Kiani A.; Vehling-Kaiser U.; Al-Batran S.-E.; Lerchenmüller C.A.; Kahl C.; Seipelt G.; Kullmann F.; Moehler M.H.; Scheithauer W.; Held S.; Modest D.P.; Jung A.; Kirchner T.; Heinemann V. Per protocol analysis and final OS update of the FIRE-3 (AIO KRK-0306) study comparing FOLFIRI plus cetuximab vs. FOLFIRI plus bevacizumab. <i>Journal of Clinical Oncology.</i> 2018;36(15 Supplement 1).	etap II i III: niewłaściwa metodyka – abstrakt
49.	Tsai H., Chang Y., Chu K. i in., Carcinoembryonic antigen in monitoring of response to cetuximab plus FOLFIRI or FOLFOX-4 in patients with metastatic colorectal cancer, <i>Int J Biol Markers,</i> Oct-Dec;23(4):244-8, 2008	etap II i III: niewłaściwa populacja

Nr.	Publikacja	Powód wykluczenia
50.	Uemura M, Kim HM, Hata T, Sakata K, Okuyama M, Takemoto H, Fujii H, Fukuzaki T, Morita T, Hata T, Takemasa I, Satoh T, Mizushima T, Doki Y, Mori M; Multi-Center Clinical Study Group of Osaka, Colorectal Cancer Treatment Group (MCSGO). First-line cetuximab-based chemotherapies for patients with advanced or metastatic KRAS wild-type colorectal cancer. <i>Mol Clin Oncol.</i> 2016;5(2):375-379.	etap II i III: niewłaściwa metodyka - wyniki łączne dla CET +FOLFIRI/FORFEX
51.	Ureshino N.; Ogusu S. Retrospective study as first line chemotherapy cetuximab plus FOLFIRI for unresectable KRAS wild type colorectal cancer. <i>Annals of Oncology.</i> 2016;27 (Supplement 7):vii99.	etap II i III: niewłaściwa metodyka – abstrakt
52.	Van Cutsem E.; Kohne C.-H.; Folprecht G.; Guenther S.; Beier F.; Papamichael D. Efficacy and safety of first-line cetuximab + FOLFIRI in older and younger patients (pts) with RAS wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC) in the CRYSTAL study. <i>Journal of Clinical Oncology.</i> 2016;34(4 SUPPL. 1).	etap II i III: niewłaściwa metodyka – abstrakt
53.	Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, Innocenti F, Fruth B, Meyerhardt JA, Schrag D, Greene C, O'Neil BH, Atkins JN, Berry S, Polite BN, O'Reilly EM, Goldberg RM, Hochster HS, Schilsky RL, Bertagnolli MM, El-Khoueiry AB, Watson P, Benson AB 3rd, Mulkerin DL, Mayer RJ, Blanke C. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA.</i> 2017;317(23):2392-2401.	etap II i III: niewłaściwa metodyka - wyniki łączne dla CET +FOLFIRI/FORFEX
54.	Xynos I., Karadima M., Voutsas I., i in., Chemotherapy ± cetuximab modulates peripheral immune responses in metastatic colorectal cancer, <i>Oncology</i> , 84(5):273-83, 2013	etap II i III: niewłaściwa populacja
55.	Yamaguchi K, Ando M, Ooki A, Beier F, Guenther S, von Hohnhorst P, Van Cutsem E. Quality of Life Analysis in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer Treated With First-Line Cetuximab Plus Chemotherapy. <i>Clin Colorectal Cancer.</i> 2017;16(2):e29-e37.	etap III: niewłaściwa populacja
56.	Yamaguchi K.; Ando M.; Ooki A.; Beier F.; Guenther S.; Von Hohnhorst P.; Van Cutsem E. Quality of life analysis in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with first-line FOLFIRI + cetuximab in the CRYSTAL study. <i>European Journal of Cancer.</i> 2015;51 (SUPPL. 3):S370-S371.	etap II i III: niewłaściwa metodyka – abstrakt
57.	Ye L., Liu T., Ren L, i in., Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases, <i>J Clin Oncol.</i> , 31(16):1931-8, 2013	etap II i III: niewłaściwy komparator
58.	Ye L.; Zhu D.; Ren L.; Wei Y.; Pan X.; Zhong Y.; Liang L.; Xu B.; Liu T.; Xu J. Tumor response and secondary resectability of colorectal liver metastases following cetuximab with chemotherapy: A randomized, controlled study. <i>Annals of Oncology.</i> 2012;23(SUPPL. 11):xi37.	etap II i III: niewłaściwa metodyka – abstrakt
59.	Yen L., Uen Y., Wu D., i in., Activating KRAS mutations and overexpression of epidermal growth factor receptor as independent predictors in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab, <i>Ann Surg.</i> , 251(2):254-60, 2010	etap II i III: niewłaściwy komparator
60.	Yen L., Yeh Y., Chen C. i in., Detection of KRAS oncogene in peripheral blood as a predictor of the response to cetuximab plus	etap II i III: niewłaściwy komparator

Nr.	Publikacja	Powód wykluczenia
	chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer, <i>Clinical Cancer Research</i> . 15 (13) (pp 4508-4513), 2009	

10.6 Klasyfikacja doniesień naukowych

W Tab. 84 przedstawiono klasyfikację doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT.

Tab. 84. Klasyfikacja doniesień naukowych o odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.

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

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; CCT – kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji; pRCT – pragmatyczna próba kliniczna; RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

10.7 Skale oceny jakości badań

10.7.1 Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2

Poniżej przedstawiono przetłumaczony na język polski kwestionariusz oceny wg skali AMSTAR 2 [Shea 2017]. Na poniższe pytania obowiązują trzy możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo Tak” oraz „Nie”.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2);
- adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4);
- uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7);
- ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9);
- adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11);
- uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13);
- ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15).

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie⁹; przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.

⁹ Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

- Krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd zawiera więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej i niezapewnienia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:

- populacje,
- interwencje,
- komparator,
- efekty zdrowotne,
- ramy czasowe – opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).

2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:

- zapytania,
- strategię wyszukiwania,
- kryteria włączenia/wyłączenia,
- ocenę ryzyka błędu.

Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:

- plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy oraz
- plan badania przyczyn heterogeniczności,
- uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.

3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:

- wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,
- wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,

- wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.

4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni uwzględnić (wszystkie z niżej wymienionych):

- przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),
- przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania,
- uzasadnić ograniczenia (np. język).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:

- przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,
- przeszukać rejestry badań,
- skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,
- w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,
- przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu 24 miesięcy poprzedzających ukończenie opracowania.

5. Czy selekcja badań została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub
- dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.

6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań lub
- dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.

8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:

- populacje,
- interwencje,
- komparatory,
- efekty zdrowotne,
- projekty badań.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:

- szczegółowo opisać populacje,
- szczegółowo opisać interwencje (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- szczegółowo opisać komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- opisać warunki badania,
- zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- nieukrytej alokacji oraz
- braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- czynników zakłócających oraz

- błędu selekcji.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.

Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.

11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz
- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- badali przyczyny heterogeniczności.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie oraz
- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz
- osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.

12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub
- jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.

13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub
- jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach lub
- jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

10.7.2 Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane

Randomizacja

- właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
- niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.

Ukrycie kodu randomizacji

- poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie badaczy i pacjentów

- badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
- badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat zaślepienia – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie oceny efektów

- opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Niekompletne dane zaadresowane

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego
- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Selektywne raportowanie

- opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego

- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Ogólna jakość

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

Opracowano na podstawie: Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a.

10.7.3 Ocena jakości badań kontrolnych bez randomizacji – Skala Newcastle-Ottawa (NOS) dla badań kohortowych

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

Dobór pacjentów

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

- a) tak ✎,
- b) nie.

Czynniki zakłócające

- 1) Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) ✎,
 - b) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających ✎ (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym).

Ocena efektów zdrowotnych

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

10.7.4 Ocena jakości serii przypadków wg skali NICE

1. Czy badanie zostało przeprowadzone w więcej niż jednym centrum?
2. Czy precyzyjnie opisano cel badania?
3. Czy precyzyjnie zdefiniowano kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku)?
4. Czy precyzyjnie zdefiniowano raportowane punkty końcowe?
5. Czy dane zbierano prospektywnie?
6. Czy wyraźnie opisano, że pacjenci byli rekrutowani do badania kolejno z rzędu?

7. Czy dokładnie opisano główne wyniki badania?
8. Czy sklasyfikowano poszczególne punkty końcowe (np. jako stopień zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki testu, charakterystyka pacjentów)?

Odp. TAK = 1 pkt.

Spis rysunków

Rys. 1 Standaryzowany do wieku wskaźnik zapadalności na raka jelita grubego (C18-C21) w przeliczeniu na 100 000 osób w zależności od regionu geograficznego w 2018 roku	19
Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego – I etap (diagram PRISMA)	42
Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego – II etap (diagram PRISMA)	50
Rys. 4. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego – III etap (diagram PRISMA)	55

Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja TNM zaawansowanego klinicznie raka jelita grubego.	16
Tab. 2. Klasyfikacja zaawansowania raka jelita grubego wg TNM.	17
Tab. 3. Zachorowalność i umieralność na raka okrężnicy (C-18), zgięcia esiczo- odbytniczego (C-19) oraz odbytnicy (C-20) w 2016 roku w Polsce.	20
Tab. 4. Oszacowanie częstości występowania przerzutowego raka jelita grubego u chorych (IV stopień zaawansowania) w Polsce.	21
Tab. 5. Objawy występujące w raku jelita grubego.	24
Tab. 6. Stopnie raków odbytnicy i okrężnicy oraz odsetek 5-letnich przeżyć.....	25
Tab. 7. Odsetki rzeczywistych przeżyć 5-letnich chorych na raka okrężnicy i odbytnicy w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego według danych SEER.	26
Tab. 8. Dokument zagraniczne oraz wydane przez polską organizację opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu raka jelita grubego.	27
Tab. 9. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce.	29
Tab. 10. Rekomendacje finansowe.	33
Tab. 11. Charakterystyka produktu leczniczego Vectibix®.	34
Tab. 12. Charakterystyka produktu leczniczego Erbitux®.	36
Tab. 13. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I.	41
Tab. 14. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.	43
Tab. 15. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR.	44
Tab. 16. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap II.	46
Tab. 17. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrials.gov</i> – data ostatniego przeszukania: 27.03.2019 r.	51
Tab. 18. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrialsregister.eu</i> – data ostatniego przeszukania: 27.03.2019 r.	51
Tab. 19. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap III.	52
Tab. 20. Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy.	57
Tab. 21. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT.	59
Tab. 22. Ocena jakości badania bez randomizacji za pomocą kwestionariusza NOS.	59
Tab. 23. Ocena jakości badań jednoramiennych wg NICE.	60
Tab. 24. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.	65
Tab. 25. Przeżycie całkowite.	70
Tab. 26. Czas przeżycia wolny od progresji choroby.	71
Tab. 27. Czas do wystąpienia progresji.	72
Tab. 28. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST.	72
Tab. 29. Czas trwania odpowiedzi na leczenie.	74
Tab. 30. Częstość przeprowadzenia resekcji.	74

Tab. 31. Wyniki w skalach oceniających jakość życia.	77
Tab. 32. Jakość życia w zależności od stopnia nasilenia zaburzeń skóry.	80
Tab. 33. Częstość hospitalizacji.	81
Tab. 34. Przeżycie całkowite.....	81
Tab. 35. Czas przeżycia wolny od progresji choroby.....	82
Tab. 36. Częstość wystąpienia progresji choroby lub zgonu.....	82
Tab. 37. Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia.....	83
Tab. 38. Czas do wystąpienia oraz czas trwania remisji.	83
Tab. 39. Częstość wystąpienia odpowiedzi na leczenie.	84
Tab. 40. Częstość przeprowadzania resekcji przerzutów.	84
Tab. 41. Częstość występowania zgonu.	86
Tab. 42. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych.....	86
Tab. 43. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych.....	87
Tab. 44. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	87
Tab. 45. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia oraz niezależnie od stopnia nasilenia.	89
Tab. 46. Częstość występowania zgonu.....	93
Tab. 47. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych.....	93
Tab. 48. Częstość występowania działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia.	94
Tab. 49. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.....	95
Tab. 50. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia. ...	96
Tab. 51. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych.	97
Tab. 52. Częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbieli i polipów).....	97
Tab. 53. Częstość występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego.	98
Tab. 54. Częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego.....	99
Tab. 55. Częstość występowania zaburzeń endokrynologicznych.....	100
Tab. 56. Częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania.	100
Tab. 57. Częstość występowania zaburzeń psychicznych.	101
Tab. 58. Częstość występowania zaburzeń układu nerwowego.	102
Tab. 59. Częstość występowania zaburzeń oka.....	102
Tab. 60. Częstość występowania zaburzeń serca.	103
Tab. 61. Częstość występowania zaburzeń naczyńiowych.	104
Tab. 62. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.....	105
Tab. 63. Częstość występowania zaburzeń żołądka i jelit.	105
Tab. 64. Częstość występowania zaburzeń wątroby i dróg żółciowych.	107

Tab. 65. Częstość występowania zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.....	108
Tab. 66. Zaburzenia skóry, włosów lub paznokci.	110
Tab. 67. Częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej.....	111
Tab. 68. Częstość występowania zaburzeń nerek i dróg moczowych.....	111
Tab. 69. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.....	112
Tab. 70. Częstość występowania zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych.	113
Tab. 71. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.....	114
Tab. 72. Częstość występowania zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.....	114
Tab. 73. Najważniejsze badania dla pierwszej linii leczenia – skuteczność (RAS WT).....	115
Tab. 74. Najważniejsze badania dla pierwszej linii leczenia – bezpieczeństwo (RAS WT).	115
Tab. 75. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych panitumumabem.	121
Tab. 76. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I etap – data ostatniego przeszukiwania: 12.03.2019 r.	135
Tab. 77. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II i III etap – data ostatniego przeszukiwania: 12.03.2019 r.	135
Tab. 78. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych – data ostatniego przeszukiwania: 12.03.2019 r.	137
Tab. 79. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.	163
Tab. 80. Zestawienie badań pierwotnych włączonych w etapie II.....	164
Tab. 81. Zestawienie badań pierwotnych włączonych w etapie III.	165
Tab. 82. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	166
Tab. 83. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II i III etap.	172
Tab. 84. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.....	179

Bibliografia

- AOTMiT 140/2014** Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 140/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka a 5 ml, Vectibix, panitumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-20)”, 2014
- AOTMiT 160/2014** Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 160/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml, Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka a 100 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 - C20)”, 2014
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- AOTMiT 62/2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja nr 62/2017 z dnia 20 października 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20mg/ml, 1 fiol. po 5ml, Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20mg/ml, 1 fiol. po 20ml, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, 2017
- ASH 2018** <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi003-colorectal-metastatic.pdf>
- Cancer Research UK** Cancer Research UK, *Bowel cancer incidence statistics*, <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/bowel/incidence/uk-bowel-cancer-incidence-statistics#geog>, ostatni dostęp: 01.04.2018 r.
- Cancer Today 2018** <https://gco.iarc.fr/today/home>; ostatni dostęp: 01.04.2018 r.
- CER 2012** Evidence-based Practice Center Systematic Review Protocol, Local Therapies for Unresectable Colorectal Cancer Metastases to the Liver: A Comparative Effectiveness Review, 2012
- ChPL Erbitux** Charakterystyka Produktu Leczniczego Erbitux®
- ChPL Vectibix** Charakterystyka Produktu Leczniczego Vectibix®
- Cook 1997** Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1;126(5):376-80
- COSMIC** Dane epidemiologiczne COSMIC, Catalogue of somatic mutations in Cancer http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/browse/tissue#sn=large_intestine&ss=all&hn=all&sh=all&in=t&src=tissue&all_data=n, , ostatni dostęp: 01.04.2018 r.
- CSIOZ** CSIOZ, Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia, Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD10, <http://www.csioz.gov.pl/src/files/klasyfikacje/ICD10Toml.pdf>, ostatni dostęp: 01.04.2018 r.
- CTCA** Cancer Treatment Centers of America, *Colorectal cancer symptoms*, <http://www.cancercenter.com/colorectal-cancer/symptoms/tab/metastatic-colorectal-cancer-symptoms/>, ostatni dostęp: 01.04.2018 r.
- Didkowska 2009** Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W., *Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku*, Warszawa, 2009

GUS 2018	GUS, Główny Urząd Statystyczny; https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2017-r-stan-w-dniu-31-xii,6,23.html , ostatni dostęp: 01.04.2018 r.
Jastrzębski	Jastrzębski T., Rak odbytnicy - opracowanie dla lekarzy, http://www.onkonet.pl/dl_npp_rakodbytnicy.html (data dostępu 01.04.2018 r.)
Korniluk 2006	Korniluk J., Wcisto G., Nurzyński P. i in., Leczenie uzupełniające raka jelita grubego, <i>Współczesna Onkologia</i> 2006, 10(3): 139-140
KRN	KRN, Krajowy Rejestr Nowotworów, http://onkologia.org.pl/ , ostatni dostęp: 01.04.2018 r.
Król 2011	Król S. K., Kapka-Skrzypczak L., Nowotwory jelita grubego jako poważny problem w polsce i Na Świecie - kwestie medyczne i środowiskowe, <i>Medycyna Środowiskowa</i> 2011, 14(4): 75-80
Krzakowski 2009	Krzakowski M., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, <i>Polska Unia Onkologii</i> , 2009
Kubiak 2014	Kubiak A., Kycler W., Trojanowski M., Epidemiologia i profilaktyka raka jelita grubego w Polsce, <i>Problemy Higieny i Epidemiologii</i> 2014, 95(3): 636-642.
Kulbacka 2008	Kulbacka J., Saczko J., Rak jelita grubego - charakterystyka i oporność na leczenie, <i>Onkologia w praktyce klinicznej</i> 2008, tom 4, nr 4
NCCN CC 2018	https://oncolife.com.ua/doc/nccn/Colon_Cancer.pdf
NCCN RC 2018	https://www.nccn.org/patients/guidelines/rectal/files/assets/common/downloads/files/rectal.pdf
NIH	National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results Program, http://seer.cancer.gov/ (data dostępu 14.04.2015 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r.
Potemski 2010	Potemski P., Epidemiologia, badania przesiewowe i klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka jelita grubego, <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> , 2010, tom 6, nr 6, 283-289
PRAC 2014	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 3-6 February 2014, EMA/PRAC/65788/2014, 2014
PRAC 2014a	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 5-8 May 2014, EMA/PRAC/324055/2014, 2014
PUO 2011	PUO, Polska Unia Onkologii, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, tom 1, Gdańsk 2011, 179-204
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Szczeklik 2016	Interna Szczeklika 2016. <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2016 r.
URPLWMiPB 2010	Amgen Biotechnologia Sp. z o.o., Bezpośredni komunikat do lekarzy dotyczący ciężkiej nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych i obrzęku naczynioruchowego, 2010

- URPLWMIpB
2011** Amgen Biotechnologia Sp. z o.o., Bezpośredni komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) a występowaniem zapalenia rogówki i wrzodzącego zapalenia rogówki, 2011
- URPLWMIpB
2012** Amgen Biotechnologia Sp. z o.o., Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący związku panitumumabu (Vectibix®) z występowaniem zagrażających życiu i śmiertelnych powikłań w postaci zakażeń, w tym martwiczego zapalenia powięzi, 2012
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
- Van Cutsem
2016** Van Cutsem E., Cervantes A., Nordlinger B. i in., ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 27:1386-1422. 2016