

# *Erbitux<sup>®</sup> (cetuksymab)*



***Analiza kliniczna***

**Wersja 1.0**

**Warszawa – Kraków 2013**

**Wykonawcy:****Aestimo s.c.** [REDACTED][REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]Internet: <http://www.aestimo.eu>E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)**Health Economics Consulting**[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]Internet: [www.hec.pl](http://www.hec.pl)E-mail: [rafal.zysk@hec.pl](mailto:rafal.zysk@hec.pl)**Autorzy:**[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]**Koordinacja merytoryczna projektu:**

[REDACTED]

\* - autor do korespondencji: Marcin Kaczor; 31-062 Kraków, ul. Krakowska 36/3; [marcin.kaczor@aestimo.eu](mailto:marcin.kaczor@aestimo.eu)



**Konflikt interesów:**

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Merck Sp. z o.o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 29 listopada 2013 r.

## Spis treści

<b>Streszczenie .....</b>	<b>6</b>
<b>Wykaz skrótów.....</b>	<b>13</b>
<b>1 Analiza kliniczna.....</b>	<b>15</b>
1.1 Cel opracowania.....	16
1.2 Metodyka .....	16
1.2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych.....	16
1.2.1.1 Źródła danych pierwotnych .....	16
1.2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych .....	17
1.2.1.2.1 Strategia wyszukiwania badań dotyczących cetuksymabu.....	18
	
1.2.1.3 Kryteria włączania i wykluczania pierwotnych badań klinicznych .....	24
1.2.1.4 Źródła danych wtórnych .....	25
1.2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych.....	26
1.2.1.6 Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych.....	28
1.2.2 Ocena bezpieczeństwa .....	28
1.2.3 Analiza jakościowa i ilościowa wyników .....	29
1.2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych.....	29
1.2.5 Analiza statystyczna .....	29
1.3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	31
1.4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	41
	
1.5.1 Opis metodyki włączonych badań.....	48
1.5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	52
1.5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	52
1.5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	53
1.5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	57
1.5.4 Skuteczność kliniczna .....	58
1.5.4.1 Przeżycie całkowite (OS) .....	59
1.5.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) .....	63
1.5.4.3 Wczesna regresja guza (ETS) .....	66
1.5.4.4 Odpowiedź na leczenie .....	67
1.5.4.5 Wycięcie przerzutów.....	71

1.5.4.6	Jakość życia .....	72
1.5.4.6.1	Ocena złożonych podskal kwestionariusza EORTC QLQ-C30 .....	73
1.5.4.6.2	Zmiana nasilenia objawów w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowego statusu objawów choroby .....	74
1.5.4.6.3	Odpowiedź radiologiczna w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wyjściowego statusu objawów choroby .....	75
1.5.4.6.4	Najgorszy i najlepszy wynik kwestionariusza EORTC QLQ-C30 .....	76
1.5.4.6.5	Zmiana wyników podskal kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w podgrupach wyróżnionych na podstawie statusu wczesnych reakcji skórnych .....	77
1.5.5	Bezpieczeństwo .....	78
1.6	Dodatkowa ocena kliniczna cetuksymabu – badanie [REDACTED] .....	87
1.6.1	Charakterystyka włączonej populacji .....	89
1.6.1.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	89
1.6.1.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	90
1.6.2	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji .....	91
1.6.3	Skuteczność kliniczna .....	93
1.6.3.1	Przeżycie całkowite (OS) .....	93
1.6.3.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) .....	94
1.6.3.3	Odpowiedź obiektywna (ORR) .....	95
1.6.4	Bezpieczeństwo .....	95
1.7	Porównanie pośrednie .....	96
1.8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Erbitux® .....	98
1.9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji UPRL, EMA oraz FDA .....	101
1.10	Badania w toku .....	103
1.11	Wyniki .....	105
1.12	Dyskusja .....	115
1.13	Ograniczenia przeprowadzonej analizy .....	123
1.14	Wnioski końcowe .....	125
<b>2</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>126</b>
<b>3</b>	<b>Załączniki .....</b>	<b>132</b>
3.1	Opis skal wykorzystanych w raporcie .....	133
3.1.1	ICD-10 ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ) .....	133

3.1.2	Ocena sprawności – skala ECOG/WHO/Zubroda .....	133
3.1.3	Kategorie odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST.....	134
3.1.4	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 .....	134
3.1.5	Klasyfikacja doszczętności resekcji guza (cecha R).....	134
3.2	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa .....	136
3.3	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń.....	137
3.3.1	Badania dotyczące cetuksymabu .....	137
3.3.2	Badania [REDACTED] .....	140
3.4	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie pełnych tekstów .....	144
3.4.1	Główne wyszukiwanie (do 13 lutego 2013 r.).....	144
3.4.2	Aktualizacja wyszukiwania (do 20 listopada 2013 r.).....	145
3.5	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	146
3.5.1	Kwerendy i liczba trafień dla badań pierwotnych.....	146
3.5.2	Kwerendy i liczba trafień dla badań wtórnych.....	148
3.5.3	Wyszukiwanie [REDACTED] .....	150
3.6	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu.....	154
	Key Projects of the Clinical Disciplines (Ministry of Health).....	160
3.7	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	164
3.8	Spis tabel .....	165
3.9	Spis wykresów.....	167

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa cetuksymabu (Erbitux®), [REDACTED]

[REDACTED]

### Metodyka

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

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*HEC APD 2013*).

Do analizy skuteczności klinicznej włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów, porównujące [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Wykonano także przegląd donieśień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną także streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów.

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

### Wyniki

W wyniku przeglądu systematycznego badań wtórnych [REDACTED]

[REDACTED]

Odnaleziono natomiast 16 aktualnych przeglądów systematycznych, które pomimo tego, że nie celowały na tę populację docelową, to włączono do nich badania kliniczne opisane w niniejszym raporcie. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach niniejszego raportu zaplanowano także porównanie efektywności klinicznej cetuksymabu

[REDACTED]

[REDACTED]

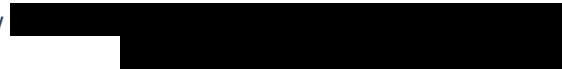
[REDACTED]

[REDACTED]

W badaniu [REDACTED] oceniano terapię cetuksymabem [REDACTED]

[REDACTED] leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (mCRC), z ekspresją EGFR w komórkach guza. [REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Skuteczność kliniczna – chorzy z mCRC, z genem KRAS typu dzikiego

Przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *progression free survival*).

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Wyciącie przerzutów.** [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Wczesna regresja guza (ETS)  $\geq$  20%.** [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Odpowiedź na leczenie.** [Redacted]

[Redacted]

**Jakość życia.** [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Bezpieczeństwo

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Dodatkowa ocena kliniczna cetuksymabu – badanie**

Do dodatkowej oceny efektywności klinicznej cetuksymabu włączono

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Dodatkowe badania świadczące o efektywności klinicznej cetuksymabu**

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania oraz przeszukania referencji odnalezionych badań zidentyfikowano dwie próby, które nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie, jednak ich wyniki niosą pewne informacje na temat ogólnej efektywności cetuksymabu

W próbie porównywano stosowanie cetuksymabu podawanego z dwoma różnymi schematami chemioterapii,

[Redacted]

Badanie [Redacted] oceniało efektywność cetuksymabu w skojarzeniu ze schematem [Redacted]

[Redacted]

W wyniku przeglądu doniesień konferencyjnych oraz badań w toku, oprócz kilku prób bez grupy kontrolnej, [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

### Wnioski

Cetuksymab, swoiste przeciwciało monoklonalne blokujące receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## Wykaz skrótów

■	■
<b>AEs</b>	działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
<b>ALP</b>	fosfataza alkaliczna (z ang. <i>Alkaline Phosphatase</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
■	■
<b>CBR</b>	odpowiedź klinicznie istotna (z ang. <i>Clinical Benefit Rate</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Response</i> )
<b>DCR</b>	kontrola choroby (z ang. <i>Disease Control Rate</i> )
<b>DLT</b>	działania niepożądane ograniczające zwiększenie dawkowania leku (z ang. <i>Dose-Limiting Toxicities</i> )
<b>ECOG</b>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>FDA</b>	<i>Food And Drug Administration</i>
<b>GGN</b>	górną granicę normy
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HR</b>	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HRQoL</b>	jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality Of Life</i> )
<b>IQR</b>	odstęp międzykwartyłowy (z ang. <i>Interquartile Range</i> )
■	■
<b>IS</b>	istotne statystycznie
<b>ITT</b>	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention-To-Treat</i> )
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>LC</b>	liczba leukocytów (z ang. <i>Leukocyte Count</i> )
<b>LDH</b>	dehydrogenaza mleczanowa (z ang. <i>Lactate Dehydrogenase</i> )
<b>mc.</b>	masa ciała
<b>MD</b>	choroba mierzalna (z ang. <i>Measurable Disease</i> )
<b>mITT</b>	zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention-To-Treat</i> )
<b>NE</b>	odpowiedź niemożliwa do oceny (z ang. <i>Not Evaluable</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed to Treat</i> )
<b>NS</b>	nieistotne statystycznie
<b>OR</b>	iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i> )
<b>ORR</b>	częstość występowania odpowiedzi obiektywnej (z ang. <i>Overall Response Rate</i> )

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

# Analiza kliniczna

Rozdział

I

## 1.1 Cel opracowania

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa cetuksymabu (Erbitux®), [REDACTED]

[REDACTED] Analizę problemu decyzyjnego przedstawiono w *HEC APD 2013*.

## 1.2 Metodyka

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

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono nie tylko w poszczególnych rozdziałach, ale i w załączniku w postaci sumarycznej.

### 1.2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby [REDACTED] w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza [REDACTED] do uzyskania konsensusu.

#### 1.2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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



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

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przeprowadzono wyszukiwanie materiałów konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (data ostatniego dostępu – 25 listopada 2013 r.):

- *Gastrointestinal Cancers Symposium* – z lat 2009-2013
- *ASCO Annual Meeting* – z lat 2009-2013
- *International Symposium on Targeted Anticancer Therapies* – z lat 2009-2013
- *World Congress on Gastrointestinal Cancer* – z lat 2009-2013
- *ESMO Congress* – z lat 2010, 2012
- *European Cancer Congress* z roku 2013
- *Joint ECCO – ESMO Multidisciplinary Congress* – z lat 2009, 2011
- *European Multidisciplinary Colorectal Cancer Congress* – z roku 2010
- *Meeting of the European Association for Cancer Research* – z lat 2010, 2012.

Ponadto konsultowano z się ekspertami klinicznymi w dziedzinie onkologii (szczegóły przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego do niniejszego raportu, *HEC APD 2013*).

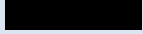

#### **1.2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych**

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Strategii wyszukiwania nie zawężono do poszukiwanych punktów końcowych, wskutek czego objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane. Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne. Liczbę trafień w przypadku poszczególnych kwerend przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

## 1.2.1.2.1 Strategia wyszukiwania badań dotyczących cetuksymabu

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	cetuximab[all]
2	
3	
4	2-3/OR
5	advanced[all]
6	metastatic[all]
7	5-6/OR
8	colorectal[all]
9	colon[all]
10	rectal[all]
11	8-10/OR
12	#1 AND #4 AND #7 AND #13
13	randomized controlled trial[pt]
14	random allocation[mh]
15	random*[tiab]
16	controlled[tiab]
17	clinical trial[pt]
18	validation studies[pt]
19	comparative study[pt]
20	evaluation studies[pt]
21	cohort studies[mh]
22	cohort[tiab]
23	case-control studies[mh]
24	"case-control"[tiab]
25	prospective[tiab]
26	observational[tiab]



Nr	Kwerendy
27	pragmatic trial[tw]
28	pragmatic trials[tw]
29	practical clinical trial[tw]
30	"comparative effectiveness"[all]
31	evidence based practice[mh]
32	product surveillance, postmarketing[mh]
33	registries[mh]
34	registry[tw]
35	registries[tw]
36	treatment outcome[mh]
37	13-37/OR
38	#12 AND #37

Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie EmBase przez Elsevier.

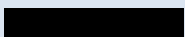

Nr	Kwerendy*
1	'cetuximab'/exp
2	<span style="background-color: black; color: black;">[REDACTED]</span>
3	<span style="background-color: black; color: black;">[REDACTED]</span>
4	2-3/OR
5	advanced
6	metastatic
7	5-6/OR
8	colorectal
9	'colon'/exp
10	'rectal'/exp
11	8-10/OR
12	#1 AND #4 AND #7 AND #11
13	[randomized controlled trial]/lim
14	random*:ab,ti
15	controlled:ab,ti
16	randomization:de
17	'clinical trial'/exp
18	'validation study':de
19	'drug comparison':de
20	'clinical evaluation'/exp
21	'cohort analysis':de
22	cohort:ab,ti
23	'case control study'/exp
24	'case-control':ab,ti
25	prospective:ab,ti
26	observational:ab,ti
27	'pragmatic trial':ab,ti



Nr	Kwerendy*
28	'pragmatic trials':ab,ti
29	'practical clinical trial':ab,ti
30	'comparative effectiveness':de
31	'evidence based medicine':de
32	'postmarketing surveillance'/exp
33	register:de
34	registry:ab,ti
35	registries:ab,ti
36	'treatment outcome'/exp
37	13-37/OR
38	#12 AND #37

\* w każdej z kwerend zastosowano dodatkowo filtr [embase]/lim.

Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	cetuximab in Trials
2	
3	
4	2-3/OR
5	advanced in Trials
6	metastatic in Trials
7	5-6/OR
8	colorectal in Trials
9	colon in Trials
10	rectal in Trials
11	8-10/OR
12	#1 AND #4 AND #7 AND #11 in Trials

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 13 lutego 2013 roku, aktualizacja do 20 listopada 2013.

## Strategia wyszukiwania badań

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	
2	
3	
4	
5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)
6	advanced[all]
7	metastatic[all]
8	(#6 OR #7)
9	colorectal[all]
10	colon[all]
11	rectal[all]
12	(#9 OR #10 OR #11)
13	(#5 AND #8 AND #12)
14	randomized controlled trial[pt]
15	random allocation[mh]
16	random*[tiab]
17	controlled[tiab]
18	(#14 OR #15 OR #16 OR #17)
19	(#13 AND #18)

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*
1	
2	
3	#1 OR #2
4	

Nr	Kwerendy*
5	
6	#4 OR #5
7	#3 AND #6
8	advanced
9	metastatic
10	#8 OR #9
11	colorectal
12	'colon'/exp
13	'rectal'/exp
14	#11 OR #12 OR #13
15	#7 AND #10 AND #14
16	[randomized controlled trial]/lim
17	random*:ab,ti
18	controlled:ab,ti
19	randomization:de
20	#16 OR #17 OR #18 OR #19
21	#15 AND #20

\* w każdej z kwerend zastosowano dodatkowo filtr [embase]/lim.

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	
2	
3	#1 or #2 in Trials
4	
5	
6	#4 or #5 in Trials
7	#3 and #6 in Trials
8	advanced in Trials

Nr	Kwerendy
9	metastatic in Trials
10	#8 or #9 in Trials
11	colorectal in Trials
12	colon in Trials
13	rectal in Trials
14	#11 or #12 or #13 in Trials
15	#7 and #10 and #14 in Trials

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 24 maja 2013 roku, aktualizacja wyszukiwania do 19 listopada 2013 r.

### 1.2.1.3 Kryteria włączania i wykluczania pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*HEC APD 2013*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICO:

- Populacja (**P**, z ang. *population*) [REDACTED]
- Interwencja (**I**, z ang. *intervention*) – cetuksymab [REDACTED]
- Komparatory (**C**, z ang. *comparison*) – [REDACTED]

- Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (**O**, z ang. *outcome*) – przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), wczesna regresja guza (ETS), odpowiedź obiektywna ORR (całkowita CR, częściowa PR), odpowiedź klinicznie istotna (CBR), choroba stabilna (StD), jakość życia, bezpieczeństwo.

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników.



Do analizy skuteczności klinicznej włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów, porównujące cetuksymab [REDACTED]

[REDACTED]. Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej, zwłaszcza w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa, włączano także badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej), pragmatyczne, postmarketingowe oraz rejestry chorych odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną także streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów.

Przeprowadzono także dodatkowe wyszukiwanie badań z randomizacją porównujących [REDACTED] w I linii leczenia choroby zaawansowanej docelowej populacji chorych celem oceny możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych, włączano badania opublikowane w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

#### 1.2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTM:

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

- MEDLINE przez Pubmed.

### 1.2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących badania wtórne.

Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	cetuximab[all]
2	advanced[all]
3	metastatic[all]
4	2-3/OR
5	colorectal[all]
6	colon[all]
7	rectal[all]
8	5-7/OR
9	#1 AND #4 AND #8
10	meta-analysis[ptyp]
11	systematic[sb]
12	#10 or #11
13	#9 AND #12

Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*
1	'cetuximab'/exp
2	advanced
3	metastatic
4	2-3/OR
5	colorectal
6	'colon'/exp
7	'rectal'/exp
8	5-7/OR
9	#1 AND #4 AND #8
10	[meta analysis]/lim
11	[systematic review]/lim
12	#10 or #11
13	#9 AND #12

\* w każdej z kwerend zastosowano dodatkowo filtr [embase]/lim.

Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	erbitux in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
2	advanced in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
3	metastatic in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
4	#2 or #3 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
5	colorectal in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
6	colon in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
7	rectal in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
8	#5 or #6 or #7 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
9	#1 and #4 and #8 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 13 lutego 2013 r, aktualizacja wyszukiwania do 20 listopada 2013.

#### 1.2.1.6 Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa cetuksymabu [REDACTED] w [REDACTED] u chorych z rakiem jelita grubego, z genem KRAS typu dzikiego, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

#### 1.2.2 Ocena bezpieczeństwa

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

### 1.2.3 Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy [REDACTED] za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby [REDACTED]. Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (*GRADE 2008*).

### 1.2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2012*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2012*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTM (*AOTM 2010*).

### 1.2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry bezwzględne: NNT/NNH. W przypadku punktów końcowych typu czas do zdarzenia posługiwano się wartością hazardu względnego (HR). Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich wartości końcowych lub, gdy było to możliwe, jako średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD). Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki (ocenianych badań), zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. Wyniki, gdy było możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2011*). Wszystkie obliczenia oraz wykresy leśne metaanaliz

wykonano za pomocą pakietu statystycznego *StatsDirect Statistical Software* v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wprowadzanych wartości dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).

### 1.3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku strategii wyszukiwania badań wtórnych, zaimplementowanej w bazach informacji medycznych Pubmed, Embase i Cochrane (do 13 lutego 2013 roku) uzyskano łącznie 217 wyników odpowiadających zastosowanym słowom kluczowym (77 w bazie Pubmed, 134 w bazie EMBASE oraz 6 w bazie Cochrane). Na podstawie analizy tytułów i streszczeń do dalszej oceny w pełnym tekście włączono 30 publikacji. Dodatkowo uwzględniono 2 publikacje (*Ku 2010* i *Tonini 2009*) odnalezione dzięki strategii wyszukiwania dla badań pierwotnych. Spośród 32 analizowanych tekstów nie odnaleziono badań wtórnych w całości spełniających kryteria włączenia w niniejszym raporcie, tzn. takich, które bezpośrednio oceniałyby skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania cetuksymabu w skojarzeniu [REDACTED] w leczeniu [REDACTED] u chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego (mCRC) wykazującym ekspresję EGFR, z genem KRAS typu dzikiego. Wśród nich odnaleziono natomiast 15 aktualnych przeglądów systematycznych, które pomimo tego, że nie oceniały cetuksymabu we wspomnianym wskazaniu, to włączały te same badania kliniczne dotyczące tego leku, co autorzy niniejszego raportu i dlatego zostały wybrane do skróconego opisu. Dodatkowo wykonano również aktualizację wyszukiwania doniesień wtórnych (do dnia 20 listopada 2013 r.), w wyniku której uzyskano 38 nowych trafień (8 w bazie Pubmed, 30 w bazie Embase oraz 0 w bazie Cochrane). Do analizy pełnych tekstów włączono 3 publikacje, 2 z nich następnie wykluczono z niniejszej analizy. Pozostała publikacja (*Zhang 2013*) została wybrana do skróconego opisu. Przyczyny wykluczeń opracowań wtórnych (strategia główna oraz aktualizacja) przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu (rozdział 3.4).

W 12 przeglądach wybranych do skróconego opisu ocenianą interwencją była monoterapia cetuksymabem lub cetuksymab podawany [REDACTED] lub z najlepszą terapią wspomagającą (BSC, z ang. *Best Supportive Care*): [REDACTED] a w kolejnych 4 – ogółem terapia przeciwciałami monoklonalnymi anti-EGFR, obejmująca cetuksymab [REDACTED]. We wszystkich przeglądach powyższe interwencje oceniano u chorych na raka jelita grubego, dla których na ogół przedstawiano dane dotyczące oceny statusu genu KRAS (przy czym przeglądy [REDACTED] były ukierunkowane na ocenę wielu populacji z różnymi rodzajami nowotworów, w tym CRC). Z kolei jedynie badania *Jones* [REDACTED] skupiały się bezpośrednio na chorych otrzymujących 1. linię terapii, w pozostałych opracowaniach włączano populacje otrzymujące 1., 2. lub kolejne linie leczenia.

Ogółem najbardziej zbliżone do niniejszego raportu przeglądy systematyczne były: [REDACTED]. W wymienionych badaniach uwzględniono dwie próby z randomizacją: [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] chorych z mCRC – pierwsza z tych prób została uwzględniona w niniejszym raporcie (w dwóch pierwszych przeglądach włączoną próbę opisano na podstawie publikacji [REDACTED], a w przeglądzie [REDACTED] na podstawie doniesienia [REDACTED]), natomiast próba [REDACTED]. Ponadto w opracowaniach [REDACTED] włączono się trzecie badanie RCT dotyczące cetuksymabu, nie uwzględnione w niniejszej analizie: [REDACTED] – por. przyczyny wykluczeń. Zaznaczyć należy, że w pozostałych przeglądach systematycznych włączano badania [REDACTED] a w przeglądach [REDACTED] także próbę [REDACTED] co dodatkowo potwierdza czułość strategii wyszukiwania zastosowanej przez autorów raportu.

W tabeli poniżej zamieszczono skrócony opis włączonych badań wtórnych. W przypadku przeglądów systematycznych z metaanalizą ([REDACTED] [REDACTED] przedstawiano jedynie wyniki tych metaanaliz, które dotyczyły populacji i interwencji najbardziej zbliżonych do ocenianych w niniejszym raporcie (najczęściej były to wyniki metaanaliz w określonych podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie linii leczenia lub statusu genu KRAS [typ dziki lub zmutowany]), za wyjątkiem próby [REDACTED], gdzie przedstawiono metaanalizę bezpieczeństwa bez oceny w poszczególnych podgrupach. Natomiast autorzy pozostałych 2 opracowań [REDACTED] [REDACTED] przedstawili jedynie opis wyników badań RCT dotyczących cetuksymabu – [REDACTED]. Wyniki te były zgodne z danymi w publikacjach źródłowych, dlatego nie zamieszczono ich w poniższej tabeli.





[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

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

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

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

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

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

[REDACTED]

■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

■

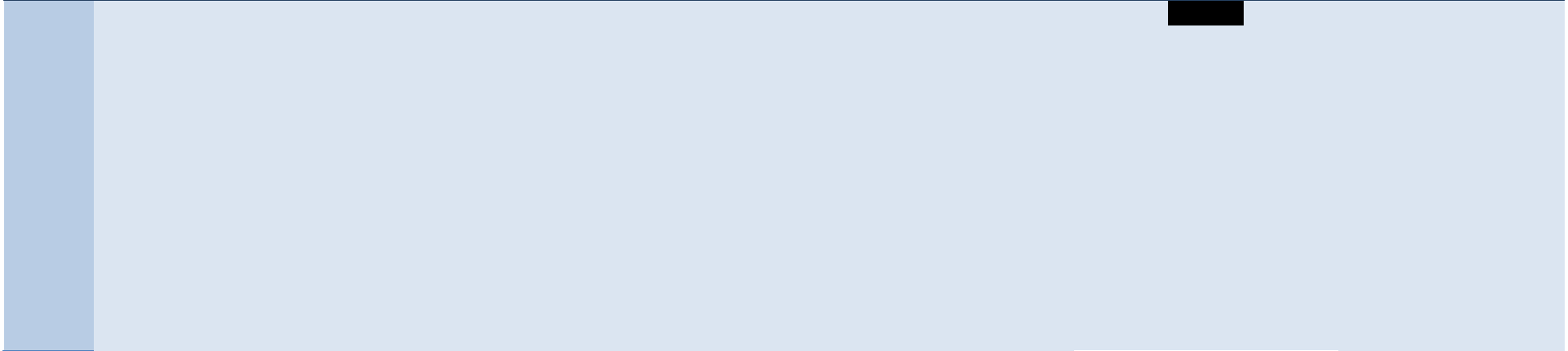
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



W większości opisanych przeglądów systematycznych na podstawie metaanaliz wykazano, że stosowanie cetuksymabu [REDACTED] [REDACTED] u chorych na zaawansowanego lub przerzutowego raka jelita grubego prowadzi do istotnej statystycznie poprawy przeżycia wolnego od progresji choroby, przeżycia całkowitego, jak również zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi obiektywnej na leczenie. [REDACTED]

[REDACTED] Obserwacje te potwierdzono w przeglądach [REDACTED], [REDACTED] w bezpośrednim porównaniu powyższych podgrup, na korzyść chorych z genem KRAS typu dzikiego.

Ocenę profilu bezpieczeństwa stosowania cetuksymabu u chorych na raka jelita grubego przeprowadzono w przeglądach [REDACTED] a wyniki przedstawiono dla populacji ogółem, bez wyróżnienia na linię leczenia i statusu genu KRAS. Schemat terapii zawierający cetuksymab charakteryzował się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z grupą kontrolną. [REDACTED]



## 1.4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W celu identyfikacji badań porównujących schemat leczenia zawierający cetuksymab z wybranymi komparatorami, opracowano specyficzną strategię wyszukiwania przedstawioną w rozdziale powyżej (rozdział 1.2.1.2). Poszukiwano badań pierwotnych z randomizacją i bez, w których ocenianą interwencją stanowił cetuksymab podawany [REDACTED] w [REDACTED] leczenia pacjentom z zaawansowanym rakiem jelita grubego, [REDACTED]. W badaniach musiały być wyróżnione wyniki dla chorych z genem KRAS typu dzikiego.

W wyniku zastosowania wspomnianej strategii wyszukiwania (wyszukiwanie do 13 lutego 2013) dla badań oceniających efektywność cetuksymabu w wybranych bazach informacji medycznej uzyskano łącznie 1694 trafienia (Pubmed 269, Embase 1391, Cochrane 34). Wśród tych rekordów zidentyfikowano 200 duplikatów. Pozostałe 1494 publikacje analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń.

Analiza tytułów oraz streszczeń odnalezionych rekordów umożliwiła wykluczenie kolejnych 1464 publikacji. Wśród nich 22 wykluczono z powodu uwzględnienia nieodpowiedniej populacji, 163 z powodu zastosowania nieodpowiedniej interwencji oraz 106 publikacji prezentujących badania o nieodpowiedniej metodyce. Ponadto wykluczono 1016 opracowań wtórnych (przeglądy, monografie, notatki wydawnicze, doniesienia prasowe), 141 abstraktów z doniesień konferencyjnych oraz 16 publikacji w innym języku niż uwzględniane w analizie (polski, angielski, francuski, niemiecki). Do analizy w postaci pełnych tekstów zakwalifikowano 30 publikacji, spośród których w dalszej kolejności wykluczono 27 pozycji: 14 z nieodpowiednią interwencją, 7 oceniających nieodpowiednią populację, 1 publikację opisującą badanie o nieodpowiedniej metodyce oraz 4, w których nie opisywano poszukiwanych punktów końcowych, a także 1 publikację z nieodpowiednim komparatorem ([REDACTED]). Pozostałe 3 publikacje [REDACTED] włączono do niniejszego raportu.

W celu uwzględnienia jak najbardziej aktualnych danych, tuż przed planowanym złożeniem raportu wykonano aktualizację wyszukiwania, wykorzystując tę samą strategię co w przypadku pierwszego wyszukiwania. Wyszukiwanie przeprowadzono do daty 20.11.2013 i w jego wyniku uzyskano 191 nowych trafień (Pubmed 25, Embase 159, Cochrane 7). Wśród tych trafień zidentyfikowano 16 duplikatów, a pozostałe 175 rekordów analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń. W wyniku tej analizy wykluczono 22 publikacje z uwagi na nieprawidłową populację, 18 publikacji z nieprawidłową interwencją, 20 badań prezentujących nieodpowiednią metodykę. Ponadto wykluczono 52 publikacje

będące opracowaniami wtórnymi (nie spełniającymi kryteriów przeglądu systematycznego wymaganych w niniejszym raporcie) oraz 62 abstrakty z doniesień konferencyjnych. Pozostałą publikację analizowano w pełnym tekście, a następnie włączono do niniejszego raportu [REDACTED]. Dodatkowo wykonano również szybkie wyszukiwanie badań w sieci Internet, przejrano referencje odnalezionych badań oraz opracowania wtórne, a także materiały udostępnione przez Podmiot Zamawiający. W wyniku tego wyszukiwania zidentyfikowano kolejną publikację uwzględnioną w niniejszym raporcie [REDACTED].

Ostatecznie w analizie uwzględniono 4 publikacje ([REDACTED]) oraz odnaleziona w ramach aktualizacji publikacja [REDACTED] opisujące jedną próbę [REDACTED] [REDACTED] oraz 1 publikację opisującą badanie [REDACTED] w której oceniano efektywność kliniczną cetuksymabu [REDACTED].

Wykonano również przegląd doniesień konferencyjnych w poszukiwaniu abstraktów prezentujących dodatkowe wyniki do badań [REDACTED]. W wyniku tego przeglądu (do dnia 25 listopada 2013 r.), odnaleziono 4 doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe dane do badania [REDACTED].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Zastosowanie opracowanej w tym celu strategii wyszukiwania (wyszukiwanie do 24 maja 2013 r.) dało łącznie 2537 rekordów (Pubmed 723, Embase 1298, Cochrane 516), przy czym wśród nich zidentyfikowano 812 duplikatów: 1725 publikacji analizowano następnie w postaci tytułów oraz streszczeń.

Na podstawie oceny tytułów oraz streszczeń udało się wykluczyć 1697 publikacji: 140 opisujących nieodpowiednią populację, 161 z nieodpowiednią interwencją, 225 publikacji o nieodpowiedniej metodyce, 6 publikacji uwzględniających nieprawidłowy komparator oraz 627 opracowań wtórnych, a także 488 abstraktów i 50 publikacji przedstawionych w innym języku niż uwzględniane w analizie (*Wykres 2*). Pozostałe 28 publikacji oceniano w postaci pełnych tekstów, spośród których 1 wykluczono ze względu na populację, 10 z powodu nieodpowiedniej interwencji, 9 z powodu nieodpowiedniej metodyki badania, kolejne 7 publikacji opisywało komparator, który nie umożliwił wykonania porównania pośredniego, natomiast w 1 przedstawienie punktów końcowych uniemożliwiło wykorzystanie danych w analizie (szczegółowy opis zawiera rozdział 3.3.2). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji dodatkowego wyszukiwania ([REDACTED] do 19 listopada 2013 r. uzyskano 192 trafienia (Pubmed 38, Embase 134, Cochrane 20), z czego 23 stanowiły duplikaty. Pozostałe 169 pozycji analizowano w postaci tytułów i streszczeń, wszystkie wykluczono: 1 z powodu nieodpowiedniej populacji, 75 z niewłaściwą interwencją, 4 z nieodpowiednimi komparatorami, 34 opisujących badania o nieodpowiedniej metodyce, 28 opracowań wtórnych oraz 27 doniesień konferencyjnych. Nie zidentyfikowano dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do raportu.

Wykonany przegląd systematyczny, przegląd badań wtórnych oraz szybkie wyszukiwanie w sieci Internet pozwoliły dodatkowo na identyfikację dwóch badań, które potencjalnie umożliwiłyby wieloetapowe porównanie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

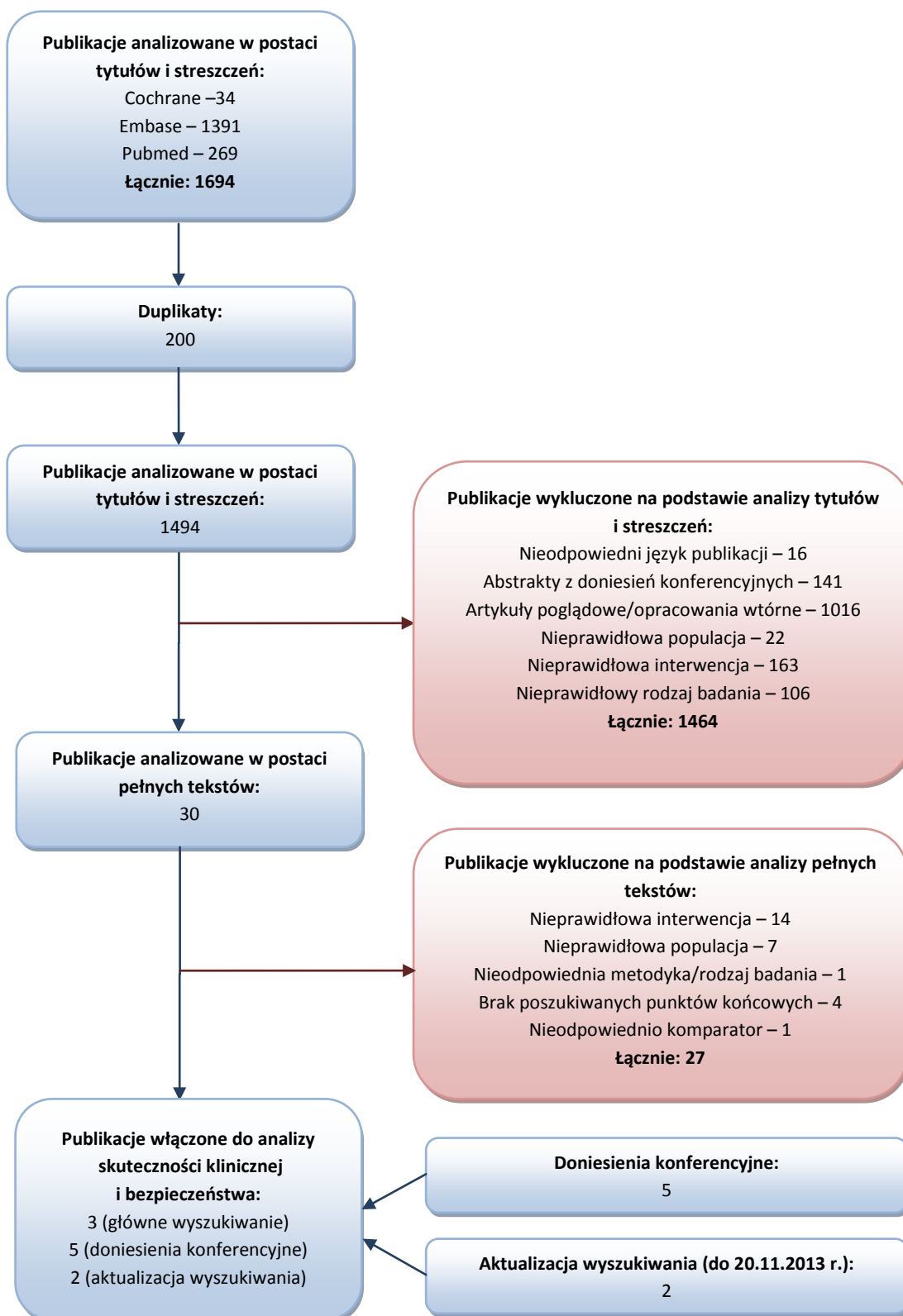
[REDACTED]

[REDACTED], co przedyskutowano w rozdziale poświęconym tej analizie (rozdział 1.7), natomiast szczegóły dotyczące wyników obu wspomnianych badań przytoczono w dyskusji do niniejszego raportu (1.12).

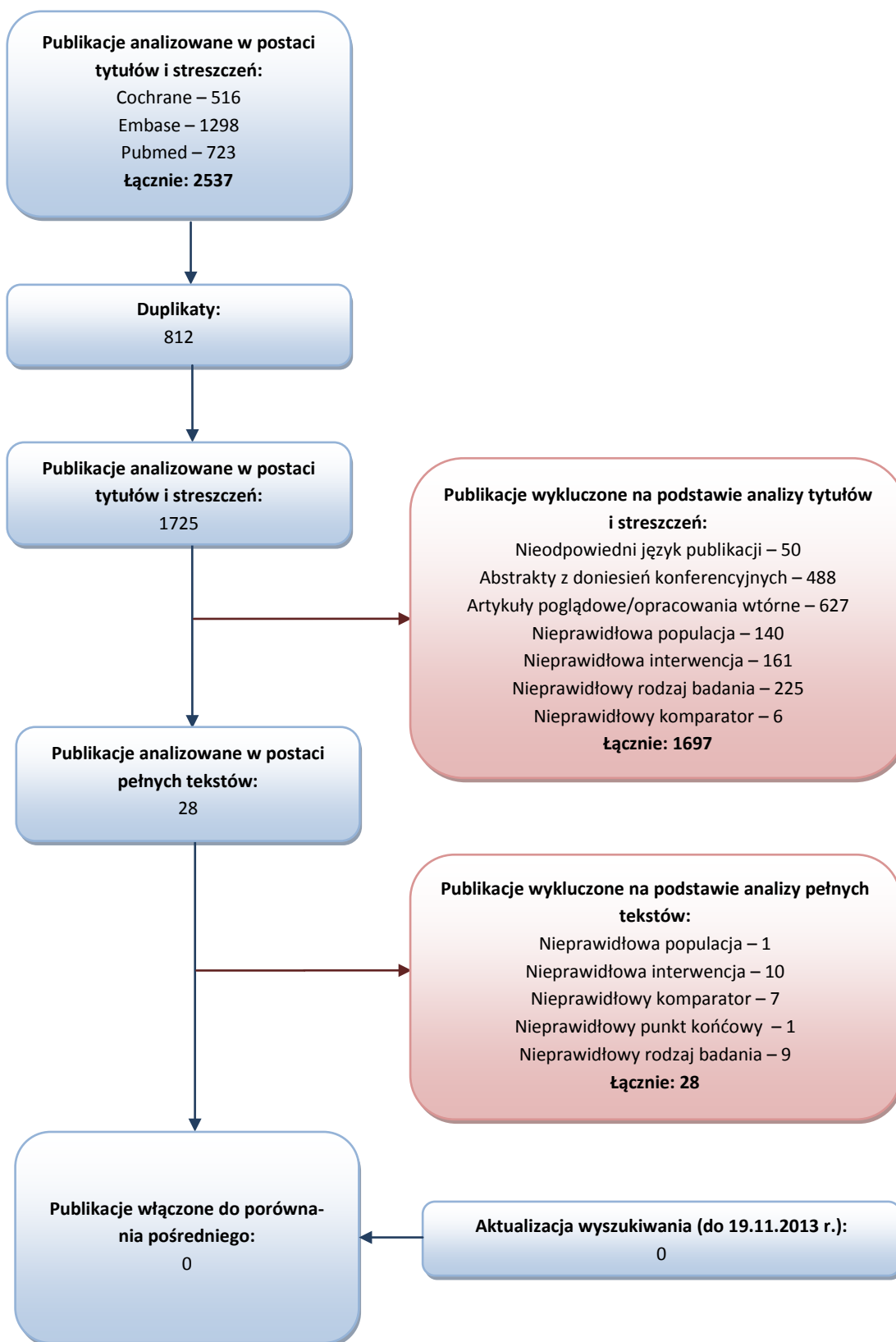
[REDACTED]

Proces wyszukiwania zobrazowano na wykresach poniżej. Szczegółowa lista publikacji wykluczonych w wyniku analizy pełnych tekstów odnalezionych artykułów została zamieszczona w załączniku (rozdział 3.3).

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji dotyczących badań pierwotnych dla cetuksymabu.



Wykres 2. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji – (wyszukiwanie do 24 maja 2013 r.).





[REDACTED]

**1.5.1 Opis metodyki włączonych badań**

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

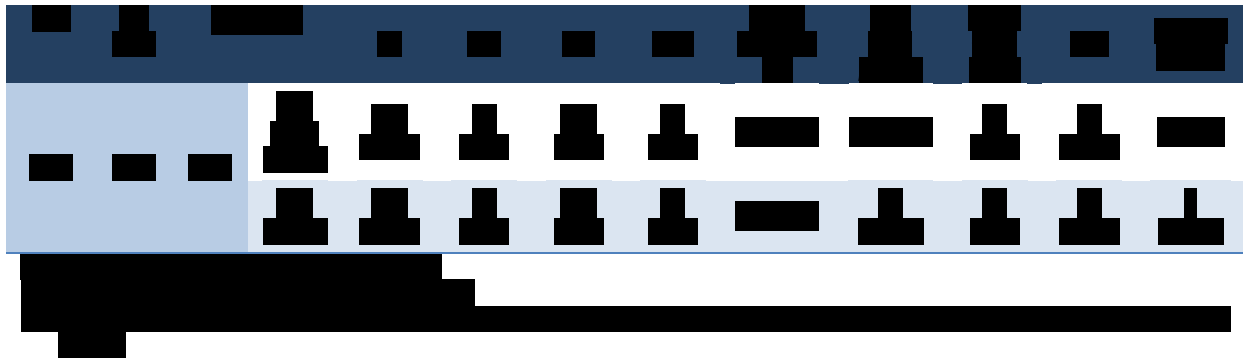
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## 1.5.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 1.5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania włączano dorosłych chorych z histologicznie potwierdzonym gruczolakorakiem okrężnicy lub odbytnicy. Zaznaczono, że komórki nowotworowe miały mieć potwierdzoną immunohistochemicznie ekspresję EGFR. U chorych po raz pierwszy wystąpiły przerzuty (I linia choroby przerzutowej), których nie można było usunąć z intencją wyleczenia całkowitego. Włączano pacjentów w dobrym ogólnym stanie, ze statusem sprawności ocenionym w skali ECOG na  $\leq 2$  punkty. Ponadto potencjalni uczestnicy musieli mieć prawidłową czynność narządów wewnętrznych (wątroby, nerek) i prawidłowe wartości parametrów hematologicznych.

Z badania wykluczano pacjentów leczonych wcześniej preparatami anti-EGFR lub chemioterapią opartą na irynotekanie. Nie włączano również chorych po chemioterapii przerzutowego raka jelita grubego. Czynnikiem wykluczającym z udziału w badaniu była terapia adjuwantowa przerwana  $\leq 6$  miesięcy przed rozpoczęciem badania, a także zastosowanie radioterapii lub zabieg chirurgiczny (z wyjątkiem biopsji przeprowadzonej w celu potwierdzenia diagnozy) w czasie poprzednich 30 dni.



Tabela 15. Kryteria selekcji przyjęte w badaniu

Kryteria selekcji	
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• histologicznie potwierdzony gruczolakorak okrężnicy lub odbytnicy</li> <li>• pierwsze przerzuty nie nadające się do terapii z zamiarem wyleczenia</li> <li>• ekspresja EGFR w komórkach guza potwierdzona immunohistochemicznie</li> </ul>
Wcześniejsze leczenie i procedury medyczne wykluczające z udziału w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie terapii anti-EGFR lub chemioterapii opartej na irynotekanie</li> <li>• chemioterapia mCRC</li> <li>• leczenie adjuwantowe przerwane <math>\leq 6</math> miesięcy przed rozpoczęciem leczenia w badaniu</li> <li>• radioterapia lub zabieg chirurgiczny (z wyjątkiem biopsji przeprowadzonej</li> </ul>

Kryteria selekcji

w celu potwierdzenia diagnozy) w czasie 30 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu [REDACTED]

Parametry demograficzne i kliniczne

- wiek  $\geq$  18 lat
- status sprawności ECOG: 0-2
- prawidłowa czynność narządów wewnętrznych (wątroby, nerek) i parametrów hematologicznych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



1.5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**1.5.4 Skuteczność kliniczna**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

1.5.4.1 *Przeżycie całkowite (OS)*

[Redacted text block]

Tabela 18. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

The table contains several rows of data. The leftmost column is heavily redacted with a large black box. The remaining columns contain various symbols and text. The symbols include 'T', '+', and 'x'. The text is mostly redacted with black boxes. The table is organized into several sections, with some rows having a different background color (light blue) than others. The overall layout is complex and difficult to interpret due to the extensive redaction.



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.5.4.2 *Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] *Wczesna regresja guza (ETS)*

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

1.5.4.4 *Odpowiedź na leczenie*

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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



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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

1.5.4.5 Wycięcie przerzutów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

*1.5.4.6 Jakość życia*

[Redacted]

[Redacted]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 1.5.4.6.1 Ocena złożonych podskal kwestionariusza EORTC QLQ-C30

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.5.4.6.2 Zmiana nasilenia objawów w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowego statusu objawów choroby

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

tygodniach.

1.5.4.6.3 Odpowiedź radiologiczna w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wyjściowego statusu objawów choroby

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Najgorszy i najlepszy wynik kwestionariusza EORTC QLQ-C30

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.5.4.6.5 Zmiana wyników podskal kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w podgrupach wyróżnionych na podstawie statusu wczesnych reakcji skórnych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

\* [Redacted]

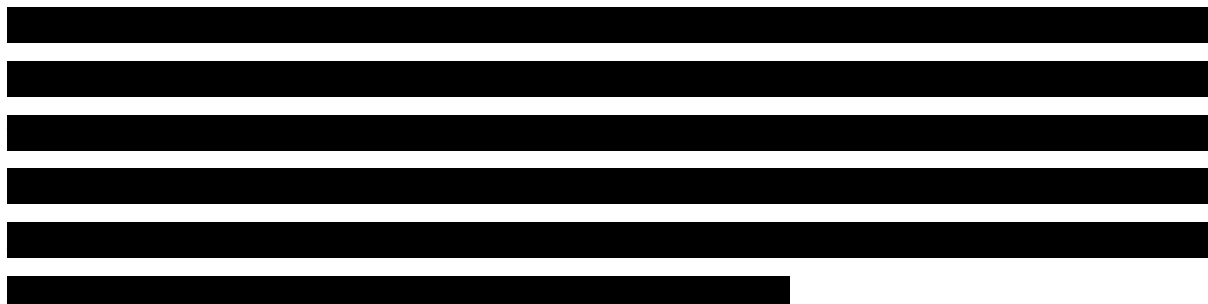
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**1.5.5      Bezpieczeństwo**

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]







[REDACTED]

[REDACTED]



**Dodatkowa ocena kliniczna cetuksymabu - [REDACTED]**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



1.6.1 Charakterystyka włączonej populacji

1.6.1.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**1.6.2 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji**

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Skuteczność kliniczna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] *Przeżycie całkowite (OS)*

[REDACTED]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

**1.6.3.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)**

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

**1.6.3.3 Odpowiedź obiektywna (ORR)**

[REDACTED]

[REDACTED]

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

**1.6.4 Bezpieczeństwo**

[REDACTED]

[REDACTED]

### 1.7 Porównanie pośrednie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

### 1.8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Erbitux®

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]







[Redacted text block]

[Redacted text block]

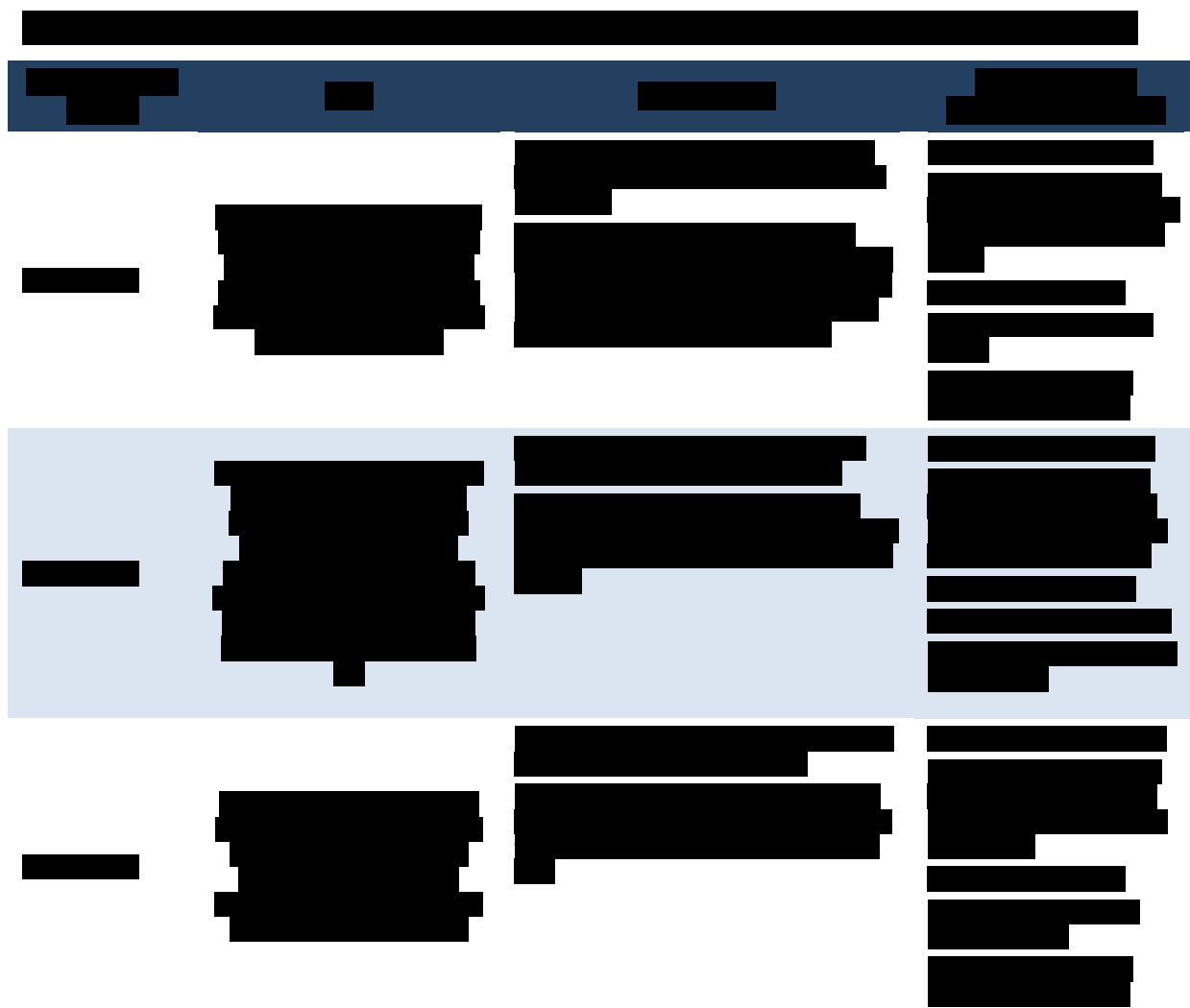
[Redacted text block]

Data ostatniego wyszukiwania: do 26 listopada 2013 roku.

### 1.10 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań dotyczących cetuksymabu podawanego  , przeprowadzono wyszukiwanie w bazie *clinicaltrials.gov*, w pole wyszukiwania wpisując kwerendę: „Cetuximab OR Erbitux”, a w pole Conditions: „CRC OR mCRC OR colorectal cancer OR colon cancer OR rectal cancer”. Poszukiwano badań trwających lub zakończonych, w przypadku których nie podano informacji o publikacji opisującej wyniki końcowe. Populację włączonych prób klinicznych musieli stanowić chorzy z rakiem jelita grubego. Interwencję włączonych badań musiał stanowić cetuksymab podawany w   terapii. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących komparatora oraz rodzaju badania.

Wyszukiwanie przeprowadzono do 25 listopada 2013 roku i otrzymano 249 trafień, spośród których 13 prób spełniało kryteria włączenia do niniejszego raportu. Charakterystykę tych badań w toku zamieszczono w poniższej tabeli.



The table contains 13 rows of data, each representing a clinical trial. The content is almost entirely redacted with black boxes. The first row is a header with a dark blue background. The second row is highlighted in light blue. The remaining rows are white with black redaction boxes covering the text.

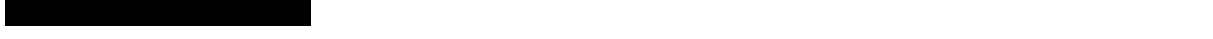
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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





### 1.11 Wyniki

W wyniku przeglądu systematycznego badań





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

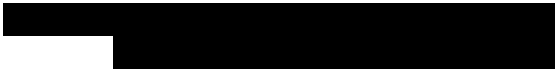
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



Tabela 42.

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



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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

## 1.12 Dyskusja

Rak jelita grubego jest drugim pod względem częstości występowania nowotworem w Polsce, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn (*PUO 2013*), a zapadalność na tą chorobę rośnie (*KRN 2013*). Standardową metodą leczenia raka jelita grubego jest chirurgiczne usunięcie guza, zabieg ten jest metodą leczenia radykalnego również u niektórych pacjentów z obecnością przerzutów odległych (mCRC, z ang. *metastatic Colorectal Cancer*). U pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby stosuje się uzupełniającą chemioterapię, która zwiększa odsetek wyleczeń, a w przypadku pacjentów otrzymujących chemioterapię w leczeniu paliatywnym wydłuża czas przeżycia chorych. Podanie chorym na nieoperacyjnego raka jelita grubego klasycznej chemioterapii zawierającej fluorouracyl zmniejsza prawdopodobieństwo zgonu o 33% (*PUO 2013*).

Celem przeprowadzonej analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania cetuksymabu (Erbix®) w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem KRAS typu dzikiego,



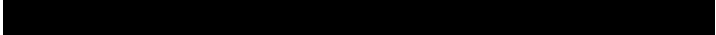
W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania w wybranych bazach informacji medycznej zidentyfikowano 2 pierwotne próby kliniczne z randomizacją spełniające kryteria selekcji przyjęte w raporcie –

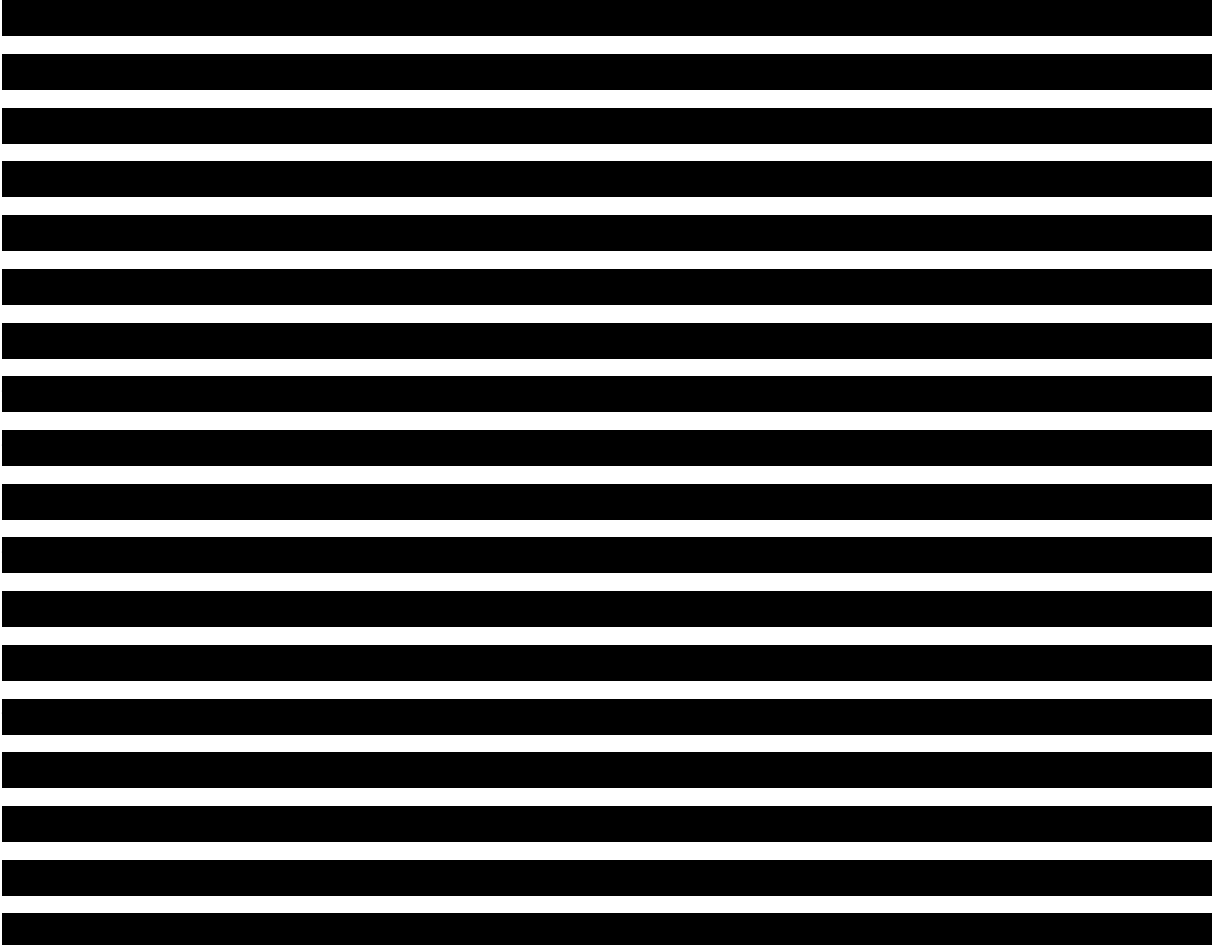

Próba [REDACTED] była dużym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym prowadzonym w obrębie populacji pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (mCRC), z ekspresją receptora EGFR. W badaniu porównywano efektywność skojarzenia cetuksymabu ze [REDACTED]

[REDACTED] W dodatkowych publikacjach oraz doniesieniach konferencyjnych odnaleźć można również wyniki analiz w podgrupach przeprowadzonych u pacjentów z genem KRAS typu dzikiego, w tym ocenę [REDACTED]

[REDACTED] Chorzy uczestniczący w badaniu byli świadomi podawanej interwencji (nie wprowa-

dzono zaślepienia), ale analiza danych wykonywana była przez niezależną komisję składającą się z radiologów i onkologów, którzy nie mieli informacji na temat stosowanego leczenia.

W próbie  uczestniczyli chorzy spełniający kryteria kwalifikacji przyjęte w projekcie programu lekowego dla  terapii raka jelita grubego. Byli to dorośli pacjenci z mCRC, wykazującym ekspresję EGFR, z przerzutami nie podlegającymi resekcji z zamiarem wyleczenia. W badaniu nie wprowadzono kryterium selekcji dotyczącego statusu genu KRAS, jednak autorzy przeprowadzili ocenę tego genu (badano materiał genetyczny) i wykonali retrospektywne analizy *post-hoc* w obrębie podgrup wyróżnionych na tej podstawie – u chorych z genem KRAS typu dzikiego i w podgrupie z mutacją w obrębie tego genu (mutacja w 12 lub 13 kodonie genu, która aktywuje gen powodując nieskuteczność terapii cetuksymabem). Wyjściowa charakterystyka pacjentów włączonych do badania była zbliżona zarówno w obrębie wyróżnionych grup interwencji, jak i pomiędzy całą populacją a podgrupą z prawidłowym genem KRAS. 



[REDACTED]

Rak jelita grubego jest nowotworem, który powoduje znaczące obniżenie jakości życia, wpływa na niemal wszystkie jego aspekty – obniża samopoczucie fizyczne i emocjonalne, zaburza funkcjonowanie społeczne. Dlatego oprócz analizy wpływu terapii na przedłużenie życia, ważna jest również analiza wpływu terapii na jakość życia chorych. W próbie [REDACTED] w ramach oceny jakości życia autorzy w szczególności skupili się na określeniu wpływu terapii cetuksymabem na ogólny stan zdrowia i funkcjonowanie chorych w społeczeństwie, ocenę przeprowadzono w populacji chorych z genem KRAS typu dzikiego. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



### 1.13 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 1.14 Wnioski końcowe

Cetuksymab, swoiste przeciwciało monoklonalne blokujące receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 2 Piśmiennictwo

### **AERS 2013**

Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the Adverse Event Reporting System (AERS) January - March 2011. Cetuximab (Erbitux). Additional Information

(as of February 1, 2013). Page Last Updated: 09/05/2013.

Dostępne on-line pod adresem:

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm258366.htm>.

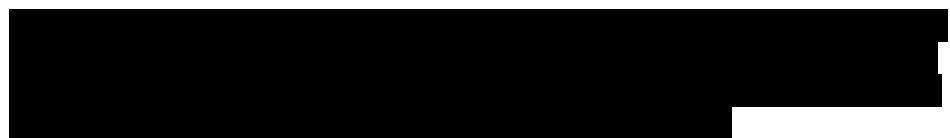
Data ostatniego dostępu: 26.11.2013 r.

### **AOTM 2010**

Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.











### **ChPL Erbitux 2013**

Erbitux -EMA/H/C/000558 -II/005. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 29 kwietnia 2013. Dostępne online pod adresem:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000558/human\\_med\\_000769.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000558/human_med_000769.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

Data ostatniego dostępu: 27 listopada 2013 r.








[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
<b>EMA 2013</b>	European Medicines Agency. Erbitux (cetuximab). Dostępne on-line pod adresem: <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000558/human_med_000769.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000558/human_med_000769.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124</a> . Data ostatniego dostępu: 26.11.2013 r.
<b>EudraVigilance 2013</b>	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <a href="http://www.adrreports.eu/dashboards/20131106/substance/CETUXIMAB.pdf">http://www.adrreports.eu/dashboards/20131106/substance/CETUXIMAB.pdf</a> . Data ostatniego dostępu: 26.11.2013 r.
<b>FDA 2005</b>	MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Safety Information. Erbitux (cetuximab). Dostępny on-line pod adresem: <a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicinalProducts/ucm151179.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicinalProducts/ucm151179.htm</a> . Data ostatniego dostępu: 26.11.2013 r.
<b>FDA 2008</b>	HIGHLIGHTS OF PRESCRIBIN INFORMATION. ERBITUX. Dostępny on-line pod adresem: <a href="http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125084s168lbl.pdf">http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125084s168lbl.pdf</a> . Data ostatniego dostępu: 26.11.2013 r.
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]







**KRN 2013**

Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. Dostępne on-line pod adresem:  
<http://85.128.14.124/krn/>


Data ostatniego dostępu: 12 marca 2013 r.

**Krzakowski 2012**

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














**MZ 02/04/2012**

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

**NICE 2012**

Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem:

[http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_preo](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preo)



p.pdf. Data ostatniego dostępu: 19.11.2012 r.

[Redacted text block]

**PUO 2013**

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

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

[Redacted text block]

**Rzyman 2008**

Rzyman W. Rak płuca. Forum medycyny rodzinnej. 2008;2(6):407-419.

[Redacted text block]

**URPL 2009**

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Stosowanie cetuksymabu lub irynotekanu i leukocytoklastyczne zapalenie naczyń krwionośnych (LCV). Nowy sygnał dotyczący bezpieczeństwa stosowania. Biuletyn Leków 2009, nr 3, strony 12-14.

Dostępny on-line pod adresem:

[http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/97/original/Biuletyn\\_Nr\\_3\\_2009.pdf?1282749776](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/97/original/Biuletyn_Nr_3_2009.pdf?1282749776)

Data ostatniego dostępu: 26.11.2013 r.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**WHO 2010**

International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision Version for 2007. Last update on October 2010. Available at: <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

# Załączniki

Rozdział

III

### 3.1 Opis skal wykorzystanych w raporcie

#### 3.1.1 ICD-10 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*)

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

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

#### 3.1.2 Ocena sprawności – skala ECOG/WHO/Zubroda

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

Tabela 43. Ocena stanu sprawności według skali ECOG/WHO/Zubrod.

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

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

### 3.1.3 Kategorie odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST

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

Tabela 44. Kategorie odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST.

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

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

### 3.1.4 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 składa się z 30 podpunktów obejmujących: ogólny stan zdrowia i podskalę jakości życia, podskalę funkcjonalności (fizyczność, rola społeczna, poznanie, emocje i socjalność), podskalę objawów (zmęczenie, ból i nudności oraz wymioty) oraz 6 podpunktów oceniających duszności, bezsenność, utratę apetytu, zaparcia, biegunkę oraz trudności finansowe wynikające ze stanu zdrowia lub kosztów leków. Wszystkie podpunkty oceniane są przez pacjenta. Pierwsze siedem początkowych (obejmujących fizyczność i rolę społeczną) oceniane jest w skali dychotomicznej (tak/nie), ostatek dwa dotyczące ogólnego stanu zdrowia i jakości życia w 7-mio punktowej skali (1 – bardzo niski, 7 – wspaniały), a pozostałe punkty są oceniane w skali porządkowej: 1 – wcale, 2 – mało, 3 – trochę i 4 – bardzo (Dancey 2004).

### 3.1.5 Klasyfikacja doszczętności resekcji guza (cecha R)

Rokowanie po resekcji chirurgicznej jest ściśle związane z pozostawieniem w tkankach chorego komórek nowotworowych, mogących być przyczyną wznowy oraz przerzutów (Hermanek 1994). Z tego względu już w roku 1977 określono 3 stopnie doszczętności resekcji chirurgicznej, opisywanych jako tzw. cecha R (z ang. *residual tumor*) i włączonych do 4. edycji klasyfikacji TNM (Wittekind 2009). Definicje stopni R0, R1 oraz R2 przedstawia tabela poniżej (Wittekind 2009).

Tabela 45. Definicje poszczególnych stopni zaawansowania rezydualnego guza (na podstawie Wittekind 2009).

Stopień zaawansowania	Definicja
RX	obecność guza rezydualnego nie może zostać oceniona
R0	brak komórek guza w marginesach cięcia chirurgicznego w badaniu mikroskopowym
R1	komórki guza rezydualnego obecne w marginesach cięcia w badaniu mikroskopowym lub obecność mikroprzerzutów w badaniu mikroskopowym
R2	niedoszczętna resekcja (z ang. <i>transsection</i> ), tkanki guza rezydualnego widoczne makroskopowo, w tym widoczne makroskopowo przerzuty odległe





[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

### 3.4 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie pełnych tekstów

#### 3.4.1 Główne wyszukiwanie (do 13 lutego 2013 r.)

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**3.4.2 Aktualizacja wyszukiwania (do 20 listopada 2013 r.)**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

### 3.5 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

#### 3.5.1 Kwerendy i liczba trafień dla badań pierwotnych

Tabela 46. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	cetuximab[all]	3324
2	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]
4	2-3/OR	7011
5	advanced[all]	277744
6	metastatic[all]	638965
7	5-6/OR	884874
8	colorectal[all]	90177
9	colon[all]	144802
10	rectal[all]	84716
11	8-10/OR	272933
12	#1 AND #4 AND #7 AND #13	503
13	randomized controlled trial[pt]	338846
14	random allocation[mh]	76094
15	random*[tiab]	640835
16	controlled[tiab]	437428
17	clinical trial[pt]	698273
18	validation studies[pt]	59168
19	comparative study[pt]	1601359
20	evaluation studies[pt]	173923
21	cohort studies[mh]	1218157
22	cohort[tiab]	209741
23	case-control studies[mh]	580781
24	"case-control"[tiab]	68153
25	prospective[tiab]	319168
26	observational[tiab]	64246
27	pragmatic trial[tw]	149
28	pragmatic trials[tw]	160
29	practical clinical trial[tw]	20
30	"comparative effectiveness"[all]	3074
31	evidence based practice[mh]	53877
32	product surveillance, postmarketing[mh]	10063
33	registries[mh]	49648

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
34	registry[tw]	45591
35	registries[tw]	52964
36	treatment outcome[mh]	569996
37	13-37/OR	4194100
38	#12 AND #37	269

Tabela 47. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
1	'cetuximab'/exp	13,072
2		
3		
4	2-3/OR	20,382
5	Advanced	331,797
6	Metastatic	145,232
7	5-6/OR	454,598
8	Colorectal	122,272
9	'colon'/exp	37,236
10	'rectal'/exp	6,575
11	8-10/OR	160,288
12	#1 AND #4 AND #7 AND #11	1,936
13	[randomized controlled trial]/lim	239,204
14	random*:ab,Ti	641,711
15	controlled:ab,Ti	437,389
16	randomization:de	34,727
17	'clinical trial'/exp	734,096
18	'validation study':de	17,493
19	'drug comparison':de	131,005
20	'clinical evaluation'/exp	34,839
21	'case control study'/exp	45,046
22	cohort:ab,Ti	258,474
23	'cohort analysis':de	111,982
24	'case-control':ab,Ti	70,319
25	prospective:ab,Ti	354,637
26	observational:ab,Ti	74,727
27	'pragmatic trial':ab,Ti	161
28	'pragmatic trials':ab,Ti	167
29	'practical clinical trial':ab,ti	18
30	'comparative effectiveness':de	5,447

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
31	'evidence based medicine':de	54,337
32	'postmarketing surveillance'/exp	16,748
33	register:de	37,545
34	registry:ab,Ti	55,379
35	registries:ab,Ti	11,597
36	'treatment outcome'/exp	721,572
37	1-24/OR	2,580,325
38	#12 AND #37	1,391

\* w każdej z kwerend zastosowano dodatkowo filtr [embase]/lim.

Tabela 48. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	cetuximab in Trials	194
2		
3		
4	2-3/OR	594
5	advanced in Trials	20163
6	metastatic in Trials	5655
7	5-6/OR	24272
8	colorectal in Trials	5345
9	colon in Trials	4171
10	rectal in Trials	4573
11	8-10/OR	11822
12	#1 AND #4 AND #7 AND #11 in Trials	34

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 13 lutego 2013 r.

### 3.5.2 Kwerendy i liczba trafień dla badań wtórnych

Tabela 49. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	cetuximab[all]	3324
2	advanced[all]	277744
3	metastatic[all]	638965
4	2-3/OR	884874
5	colorectal[all]	90177
6	colon[all]	144802
7	rectal[all]	84716



Nr	Kwerendy	Liczba trafień
8	5-7/OR	272933
9	#1 AND #4 AND #8	1104
10	meta-analysis[ptyp]	36939
11	systematic[sb]	195077
12	#10 OR #11	195499
13	#9 AND #12	77

Tabela 50. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
1	'cetuximab'/exp	13,072
2	Advanced	331,797
3	Metastatic	145,232
4	2-3/OR	454,598
5	Colorectal	122,272
6	'colon'/exp	37,236
7	'rectal'/exp	6,575
8	5-7/OR	160,288
9	#1 AND #4 AND #8	2771
10	[meta analysis]/lim	55,361
11	[systematic review]/lim	58,650
12	#10 OR #11	89,609
13	#9 AND #12	134

\* w każdej z kwerend zastosowano dodatkowo filtr [embase]/lim.

Tabela 51. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	erbitux in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	18
2	advanced in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	3737
3	metastatic in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	910
4	#2 or #3 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	4160
5	colorectal in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	1034
6	colon in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	607
7	rectal in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	756

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
8	#5 or #6 or #7 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	1777
9	#1 and #4 and #8 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	6

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 13 lutego 2013 r.

### 3.5.3

Strategia wyszukiwania wraz z liczbą trafień implementowana dnia 24 maja 2013 roku.

Tabela 52. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1		
2		
3		
4		
5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)	11332
6	advanced[all]	284768
7	metastatic[all]	651592
8	(#6 OR #7)	903776
9	colorectal[all]	92466
10	colon[all]	146779
11	rectal[all]	85693
12	(#9 OR #10 OR #11)	277378
13	(#5 AND #8 AND #12)	3920
14	randomized controlled trial[pt]	343928
15	random allocation[mh]	76737
16	random*[tiab]	656157
17	controlled[tiab]	447590
18	(#14 OR #15 OR #16 OR #17)	1063535
19	(#13 AND #18)	723

Tabela 53. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
1		
2		
3	#1 OR #2	17671
4		
5		
6	#4 OR #5	21227
7	#3 AND #6	30554
8	advanced	344250
9	metastatic	151065
10	#8 OR #9	471538
11	colorectal	126912
12	'colon'/exp	38135
13	'rectal'/exp	6614
14	#11 OR #12 OR #13	165628
15	#7 AND #10 AND #14	6577
16	[randomized controlled trial]/lim	244157
17	random*:ab,ti	660973
18	controlled:ab,ti	448733
19	randomization:de	35336
20	#16 OR #17 OR #18 OR #19	985731
21	#15 AND #20	1298

Tabela 54. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1		
2		
3	#1 or #2 in Trials	562

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
4		
5		
6	#4 or #5 in Trials	612
7	#3 and #6 in Trials	1005
8	advanced in Trials	20383
9	metastatic in Trials	5720
10	#8 or #9 in Trials	24545
11	colorectal in Trials	5409
12	colon in Trials	4241
13	rectal in Trials	4600
14	#11 or #12 or #13 in Trials	11966
15	#7 and #10 and #14 in Trials	516







[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

[Redacted text in left column]

[Redacted text in right column]

[Redacted text in right column]

[Redacted text in right column]

[Redacted text in left column]

[Redacted text in right column]

[Redacted text in right column]

[Redacted text in left column]

[Redacted text in right column]

[Redacted text in left column]

[Redacted text in right column]

[Redacted text in left column]

[Redacted text in right column]

[Redacted text in left column]

[Redacted text in right column]

[Redacted text in right column]

[Redacted text in left column]

[Redacted text in right column]

[Redacted text in right column]

[Redacted text in right column]

[Redacted text in right column]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

o

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]




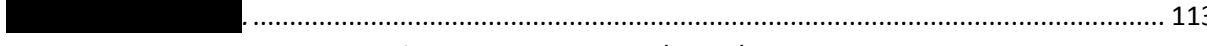
[Redacted]

### 3.8 Spis tabel

<i>Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie MEDLINE przez PubMed. ....</i>	18
<i>Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie EmBase przez Elsevier.....</i>	20
<i>Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane.....</i>	21
<i>Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed. ....</i>	22
<i>Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie EmBase przez Elsevier.....</i>	22
<i>Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane.....</i>	23
<i>Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie w bazie MEDLINE przez PubMed.....</i>	26
<i>Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie EmBase przez Elsevier. ....</i>	27
<i>Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.....</i>	28





<i>Tabela 40. Częstość działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Erbitux.</i>	98
	
	
	
	113
<i>Tabela 43. Ocena stanu sprawności według skali ECOG/WHO/Zubrod.</i>	133
<i>Tabela 44. Kategorie odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST.</i>	134
<i>Tabela 45. Definicje poszczególnych stopni zaawansowania rezydualnego guza (na podstawie Wittekind 2009).</i>	135
<i>Tabela 46. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.</i>	146
<i>Tabela 47. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.</i>	147
<i>Tabela 48. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.</i>	148
<i>Tabela 49. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.</i>	148
<i>Tabela 50. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.</i>	149
<i>Tabela 51. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.</i>	149
<i>Tabela 52. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.</i>	150
<i>Tabela 53. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.</i>	151
<i>Tabela 54. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.</i>	151



### 3.9 Spis wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji dotyczących badań pierwotnych dla cetuksymabu. ....	45
Wykres 2. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji – wyszukiwanie badań [REDACTED] [REDACTED] (wyszukiwanie do 24 maja 2013 r.). ....	46