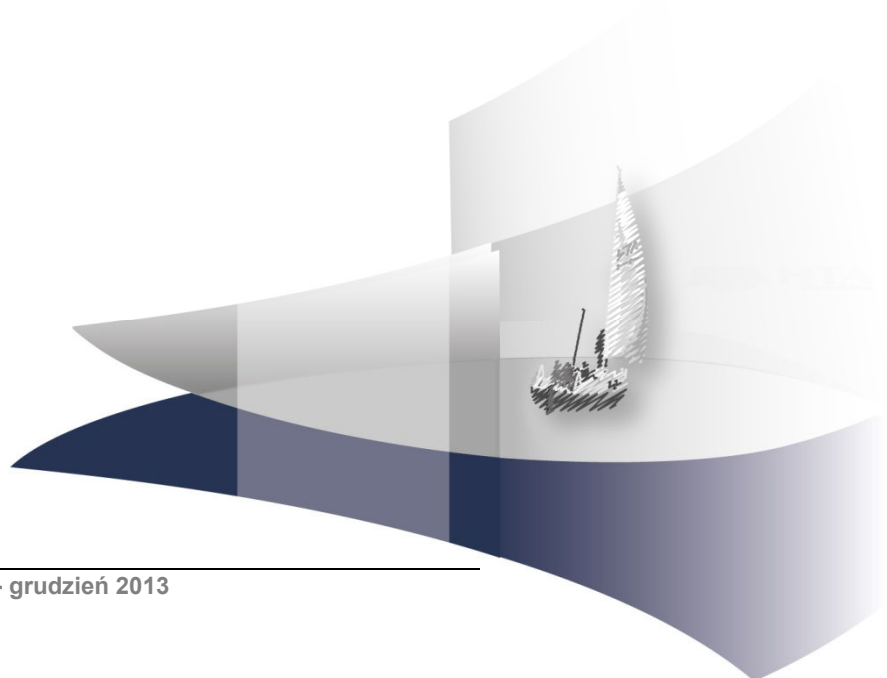


ANALIZA KLINICZNA

**PORÓWNANIE EFEKTYWNOŚCI PANITUMUMABU DODANEGO
DO SCHEMATU CHEMIOTERAPII FOLFOX ZE SCHEMATEM
FOLFOX W I LINII LECZENIA DOROSŁYCH PACJENTÓW
Z PRZERZUTOWYM RAKIEM JELITA GRUBEGO, U KTÓRYCH
NIE STWIERDZONO MUTACJI GENÓW Z RODZINY RAS
(TYP DZIKI GENÓW KRAS I NRAS)**

Wersja 1.00



[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP.....	12
1.1. Cel analizy klinicznej.....	12
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego.....	12
1.3. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	12
2. PROBLEM ZDROWOTNY	13
2.1. Definicja	13
2.2. Epidemiologia.....	13
2.3. Etiologia i patogenez.....	16
2.4. Rozpoznanie	18
2.5. Przebieg choroby	20
2.6. Rokowanie	21
2.7. Leczenie	22
2.7.1. Podstawowe informacje	22
2.7.2. Warianty schematu FOLFOX.....	24
2.7.3. Ograniczenia standardowej chemioterapii	26
2.7.4. Leczenie nakierowane na blokadę receptorów EGFR	27
3. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW	29
3.1. Panitumumab (terapia celowana – anty-EGFR, interwencja).....	29
3.2. FOLFOX (komparator)	31
3.2.1. 5-Fluorouracyl.....	32
3.2.2. Folinian wapnia (leukoworyna).....	33
3.2.3. Oksaliplatyna	35
4. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	39
4.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	39
4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	39
4.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej	39
4.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	40
4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	40
4.3.1. Strategia wyszukiwania.....	40
4.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	42
4.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	42

4.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych	43
4.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	44
4.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	44
4.6. Analiza statystyczna wyników	44
5. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	45
5.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	45
5.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej	46
6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	48
6.1. Populacja pacjentów w zależności od mutacji genów RAS	48
6.1.1. Progresja.....	49
6.1.2. Przeżycie całkowite.....	49
6.1.3. Bezpieczeństwo	49
6.2. Populacja pacjentów bez mutacji KRAS	50
6.2.1. Progresja.....	50
6.2.2. Przeżycie całkowite.....	50
6.2.3. Odpowiedź na leczenie	51
6.2.4. Wpływ stosowania terapii II linii na przeżycie całkowite	52
6.2.5. Jakość życia.....	53
6.2.6. Analiza w podgrupach.....	54
6.2.7. Utrata z badania.....	56
6.2.8. Bezpieczeństwo	56
6.3. Wpływ mutacji w genach z rodziny RAS i w genie BRAF na wyniki analizy skuteczności.....	57
7. EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA PMAB W I LINII LECZENIA MCRC	60
8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	62
8.1. Komunikaty i alerty.....	62
8.2. Dane dotyczące bezpieczeństwa PMAB, oparte o charakterystykę produktu leczniczego	64
9. WNIOSKI	69
10. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	70
11. OGRANICZENIA.....	73
12. Dyskusja	74

13. OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 R.	78
14. BIBLIOGRAFIA	79
15. SPIS TABEL	88
16. SPIS RYSUNKÓW	90
17. ANEKS	91
█	
17.2. Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad.....	98
17.3. Charakterystyka badania włączonego do analizy klinicznej.....	98
17.4. Wyniki porównania PMAB+FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 w populacji z mutacją w obrębie genów z rodziny RAS oraz genu BRAF	100
17.4.1. Status genów RAS i BRAF u pacjentów włączonych do badania PRIME	100
17.4.2. Wyniki badania PRIME dla populacji ze zmutowanym genem KRAS	101
17.4.3. Wyniki badania PRIME w zależności od mutacji genów RAS i BRAF.....	102
17.5. Wpływ wystąpienia hipomagnezemii na PFS i OS	104
17.6. Badania w toku.....	104
17.7. Badania wykluczone z analizy klinicznej.....	105

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Działanie lub działania niepożądane (<i>Adverse event(s)</i>)
anty-EGFR mAb	Leczenie przeciwciałami monoklonalnymi nakierowanymi na EGFR
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
bd	Brak danych
BEV	Bewacuzymab
CAPOX (XELOX)	Schemat chemioterapii (kapecytabina + oksaliplatyna). Nazwa zamiennie stosowana z XELOX
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CET	Cetuksymab
CTC AE	Powszechne kryteria klasyfikacji działań niepożądanych (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CTH	Chemioterapia
DOR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (<i>Duration of response</i>)
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FOLFIRI	Schemat chemioterapii (irynotekan + fluorouracyl i leukoworyna we wlewie)
FOLFOX	Schemat chemioterapii (oksaliplatyna + fluorouracyl i leukoworyna)
FOLFOXIRI	Schemat chemioterapii (irynotekan, oksaliplatyna + fluorouracyl i leukoworyna)
FU	Fluorouracyl

HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)
IFL	Schemat chemioterapii (irynotekan + fluorouracyl i leukoworyna w bolusie)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention-to-treat analysis</i>)
i.v.	Podanie dożylne (<i>Intravenous</i>)
KRAS	Gen z rodziny RAS (<i>Kirsten rat sarkoma 2 viral oncogene homolog</i>)
LV	Leukoworyna
mc	Masa ciała
mCRC	Rak jelita grubego z przerzutami (<i>Metastatic colorectal cancer</i>)
MHRA	Agencja ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified intention to treat analysis</i>)
N	Liczebność populacji
Nb	Liczebność populacji grupy badanej
NCCN	Narodowa Sieć Referencyjnych Ośrodków Onkologicznych (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NCI CTC	Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych (<i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria</i>)
ND	Nie dotyczy
NICE	Brytyjska Agencja HTA (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
Nk	Liczebność populacji grupy kontrolnej
NNH	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej, zamiast porównywanej, spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego (<i>Number needed to harm</i>)
NNT	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich (<i>Number needed to treat</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane kliniczne (<i>Non-randomized controlled trial</i>)

ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi (<i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (czas od randomizacji do zgonu) (<i>Overall survival</i>)
p	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
p.c.	Powierzchnia ciała
PFS	Przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do progresji lub zgonu) (<i>Progression-free survival</i>)
PMAB	Panitumumab
p.o.	Podanie doustne (<i>Per Os</i>)
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per protocol</i>)
RB	Korzyść względna (<i>Relative benefit</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyk (<i>Risk difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
RTH	Radioterapia
S	Średni (GRADE)
SAE	Ciężkie działanie lub działania niepożądane (<i>Serious adverse event(s)</i>)
TRAE	Działanie niepożądane związane z leczeniem (<i>Treatment related adverse event</i>)
TTP	Czas do wystąpienia progresji (czas od randomizacji do progresji, bez uwzględnienia zgonu) (<i>Time to progression</i>)
TTR	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (<i>Time to treatment response</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	Wizualna skala analogowa (<i>Visual analogue scale</i>)
W	Wysoki (GRADE)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa panitumumabu (PMAB) w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX w porównaniu ze schematem FOLFOX w I linii terapii raka jelita grubego z przerzutami (mCRC) u dorosłych pacjentów ze stwierdzonym brakiem mutacji genów RAS (typ dziki).

■ Metodyka

Analiza kliniczna przeprowadzona została w oparciu o wyniki badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM). W celu odnalezienia odpowiednich doniesień naukowych przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i in.). Poszukiwano badań randomizowanych (RCT) porównujących PMAB w skojarzeniu ze schematem FOLFOX względem schematu FOLFOX w populacji dorosłych pacjentów w I linii leczenia mCRC. Selekcja odnalezionych prac była dokonywana przez dwóch niezależnych analityków.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 4649 pozycji bibliograficznych. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 76 pozycji. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie RCT (19 pozycji bibliograficznych), przeprowadzone metodą otwartej próby. Podstawowym celem badania było porównanie PMAB dodanego do schematu FOLFOX-4 ze schematem FOLFOX-4 pod względem wpływu na czas wolny od progresji (PFS) u pacjentów z niezmutowanym, jak i zmutowanym genem KRAS (gen z rodziny RAS), nieleczonych uprzednio z powodu mCRC. W ramach badania dokonano także prospektywno-retrospektywnie analiz w subpopulacjach zdefiniowanych w zależności od występowania mutacji w genach z rodziny RAS oraz BRAF. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy przedstawiono i omówiono wyniki dla pacjentów bez mutacji KRAS oraz bez mutacji RAS.

■ Wyniki analizy skuteczności

Pacjenci bez mutacji KRAS

Wykazano istotne statystycznie wydłużenie mediany PFS z 8,0 mies. u pacjentów leczonych FOLFOX-4 do 9,6 mies. w grupie PMAB + FOLFOX-4 (HR = 0,80 [0,66; 0,97]). Stwierdzono również statystycznie istotne wydłużenie czasu do otrzymania odpowiedzi na leczenie (TTP) u pacjentów przyjmujących schemat PMAB + FOLFOX-4 w porównaniu do chorych leczonych FOLFOX-4 (10,8 vs 9,2 mies. HR = 0,77 [0,62; 0,97]). W grupie stosującej PMAB wyższy był również odsetek odpowiedzi częściowych (RB = 1,17 [1,001; 1,36]).

W pierwotnej analizie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy porównywanymi schematami leczenia (HR = 0,83 [0,67; 1,02]). Natomiast analiza przeprowadzona w dłuższym horyzoncie czasowym (tj. gdy zmarło ponad 80% chorych) wykazała przewagę PMAB + FOLFOX-4 nad FOLFOX-4 odnośnie przeżycia całkowitego (23,8 mies. vs 19,4 mies., HR = 0,83 [0,70; 0,98]; p = 0,03).

Dodanie PMAB do chemioterapii nie wpływało na obniżenie jakości życia chorych. Ponadto, ocena przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji, skorygowanych o ocenę jakości życia, wykazała istotną statystycznie przewagę schematu PMAB + FOLFOX-4 nad FOLFOX-4.

Pacjenci bez mutacji RAS

W subpopulacji bez mutacji w obrębie genów z rodziny RAS w grupie PMAB + FOLFOX-4 w porównaniu z grupą FOLFOX-4 zaobserwowano istotne statystycznie wydłużenie mediany PFS (10,1 mies. vs 7,9 mies.; HR = 0,72 [0,58; 0,90]; p = 0,04), a także mediany przeżycia całkowitego zarówno w analizie pierwotnej (26,0 mies. vs 20,2 mies., HR = 0,78 [0,62; 0,99]), jak i w dłuższym horyzoncie czasowym (25,8 mies. vs 20,2 mies., HR = 0,77 [0,64; 0,94]; p = 0,009).

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Pacjenci bez mutacji KRAS

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała występowanie działań niepożądanych typowych dla terapii opartych na przeciwciałach monoklonalnych anty-EGFR, do której należy omawiany PMAB. Działania niepożądane w stopniu 3. lub 4. wystąpiły ogółem u 84% pacjentów leczonych schematem PMAB + FOLFOX-4 oraz u 69% pacjentów leczonych samym schematem FOLFOX-4 (RR = 1,21 [1,11; 1,32]; NNH = 6 [4; 12]). Działania niepożądane stopnia 3. lub 4. związane z leczeniem obserwowano u 82% osób z grupy PMAB + FOLFOX-4 oraz u 63% chorych otrzymujących schemat FOLFOX-4 (RR = 1,30 [1,18; 1,43]; NNH = 5 [3; 8]).

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych występujących podczas stosowania PMAB należą reakcje skórne, które w stopniu 3. lub 4. znamienne statystycznie częściej raportowano w przypadku stosowania PMAB + FOLFOX-4 niż w grupie leczonej FOLFOX-4 (36% vs 2%, RR = 16,83 95%CI [7,97; 35,52], NNH = 2 [2; 3]). PMAB dodany do schematu FOLFOX-4 zwiększał również istotnie statystycznie ryzyko biegunki, zmęczenia, zanokcicy, zapalenia błon śluzowych, a także hipokaliemii i hipomagnezemii.

Pacjenci bez mutacji RAS

W subpopulacji pacjentów bez mutacji w obrębie rodziny genów RAS nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie działań niepożądanych ogółem oraz ciężkich działań niepożądanych (SAE) ogółem, natomiast ryzyko SAE prowadzących do zaprzestania stosowania terapii było istotnie większe w grupie PMAB + FOLFOX-4 (RR = 1,59 95%CI [1,11; 2,26]; NNH = 10 [6; 41]).

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Poszerzona analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie PMAB, poza reakcjami skórnymi, zwiększa ryzyko wystąpienia wrzodziejącego zapalenia rogówki, ciężkich reakcji związanych z infuzją oraz śródmiąższowej choroby płuc.

■ Wnioski końcowe

W badaniu PRIME stwierdzono, że dodanie PMAB do FOLFOX-4 w I linii terapii mCRC u pacjentów bez mutacji genu KRAS zwiększa odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, wydłuża czas wolny od progresji, a w dłuższym horyzoncie czasowym również poprawia przeżycie całkowite. Późniejsze analizy w podgrupach wykazały, że korzyści terapeutyczne dotyczą wyłącznie pacjentów z dzikim typem genów z rodziny RAS (KRAS, NRAS), podczas gdy stosowanie PMAB w przypadku obecności mutacji w jakimkolwiek z genów RAS lub w genie BRAF pogarsza rokowanie lub w najlepszym razie nie wpływa na efekty leczenia.

PMAB dodany do FOLFOX-4 zwiększa ryzyko wystąpienia m.in. działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych ogółem związanych ze stosowanym leczeniem, objawów skórnych, biegunki, hipomagnezemii i hipokaliemii. W trakcie stosowania PMAB obserwowano również wrzodziejące zapalenia rogówki, śródmiąższowe zapalenia płuc, obrzęki naczynioruchowe oraz reakcje związane z infuzją.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa panitumumabu (PMAB) w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX względem schematu FOLFOX w I linii terapii raka jelita grubego z przerzutami u dorosłych pacjentów ze stwierdzonym brakiem mutacji genów RAS (typ dziki).

1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego

Zakres tematyczny analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparatory oraz punkty końcowe):

Populacja

- Dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego (mCRC) i z genami RAS bez mutacji (typ dziki genów KRAS i NRAS), dotychczas nieleczeni z powodu choroby rozsianej (I linia)

Interwencja

- Panitumumab w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX, podawany na cykl chemioterapii w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (6 mg/kg m-c *i.v.* raz na dwa tygodnie)

Komparator

- Schemat FOLFOX (fluorouracyl, folinian wapnia, oksaliplatyna)

Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od progresji,
- odpowiedź na leczenie,
- częstość resekcji przerzutów (całkowitej, częściowej),
- jakość życia (kwestionariusz EQ-5D HSI i EQ-5D VAS),
- działania niepożądane.

1.3. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wybór komparatorów wraz ze szczegółowym uzasadnieniem przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego (osobny dokument). [1]

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Rak jelita grubego (łac. *carcinoma intestini crassi*) to nowotwór złośliwy pochodzenia nabłonkowego, występujący w końcowym odcinku przewodu pokarmowego. Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 obejmuje raka okrężnicy (C-18), raka zagięcia esico-odbytniczego (C-19), raka odbytnicy (C-20) oraz raka odbytu i kanału odbytu (C-21). [2, 3] Raka odbytu i kanału odbytu (C-21) leczy się inaczej niż pozostałe typy raka jelita grubego (C-18–C-20), głównie chirurgicznie oraz stosując radioterapię. [4] Populacja docelowa zawęży się zatem do wskazań C-18–C-20 wg ICD-10. Także w ramach innego, obowiązującego programu lekowego dla m.in. PMAB, AOTM wydał pozytywną rekomendację dla raka jelita grubego obejmującego wskazania C-18–C-20 wg ICD-10, wyłączając wskazanie C-21. [5]

Przerzutowy (rozsiany) rak jelita grubego (mCRC) dotyczy przede wszystkim występowania przerzutów zlokalizowanych w wątrobie, ale może obejmować także płuca, jajniki czy kości. [6, 7]

2.2. Epidemiologia

W 2008 roku odnotowano na świecie 1 234 tys. przypadków zachorowań na raka jelita grubego obejmujących zarówno kobiety jak i mężczyzn. Śmiertelność spowodowana tego typu rakiem wynosiła 608 tys. (łącznie dla obu płci). Rak jelita grubego częściej występuje w krajach rozwiniętych. W Europie rak jelita stanowił w 2008 roku pierwszy co do zachorowalności nowotwór (13,6% wszystkich zdiagnozowanych nowotworów złośliwych). Jednocześnie w tym samym roku zajął drugie miejsce pod względem śmiertelności (12,2% zgonów), zaraz za rakiem płuc (19,9% zgonów). [8, 9]

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce w 2010 roku raka jelita grubego rozpoznano u 8 685 mężczyzn i 7 115 kobiet (15 800 osób). W tym samym roku odnotowano w Polsce 10 820 zgonów spowodowanych nowotworem złośliwym jelita grubego (Tabela 1). [10]

Tabela 1.
Liczba chorych z rozpoznaniem raka jelita grubego oraz liczba zgonów z powodu raka jelita grubego w 2010 roku w Polsce, Krajowy Rejestr Nowotworów [10]

Płeć	C-18	C-19	C-20	C-21	C-18–C-21 ^a
Rozpoznanie (liczba osób)					
Kobiety	4 301	387	2 267	160	7 115
Mężczyźni	4 819	565	3 229	72	8 685
Ogółem	9 120	952	5 496	232	15 800

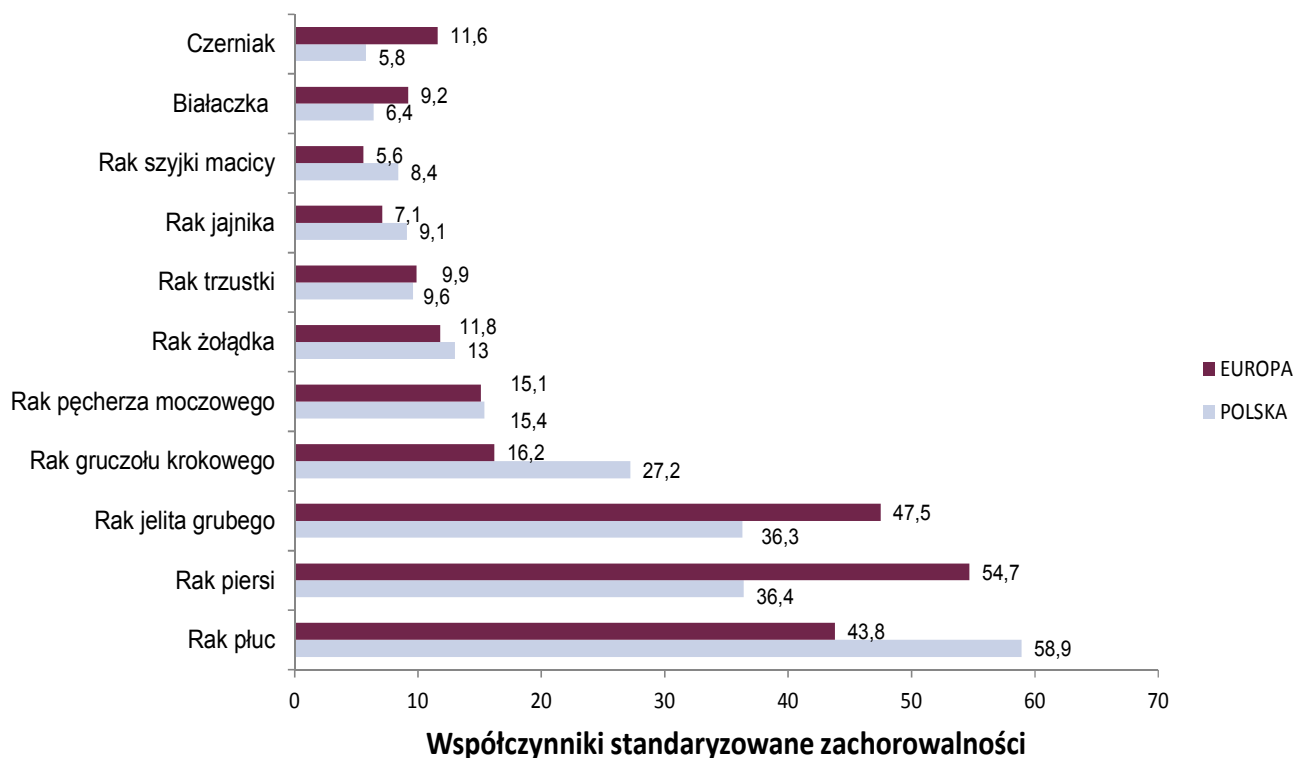
Płeć	C-18	C-19	C-20	C-21	C-18–C-21 ^a
Zgony (liczba osób)					
Kobiety	3 293	142	1277	149	4861
Mężczyźni	3 768	176	1852	163	5959
Ogółem	7061	318	3129	312	10820

a) Projektowany program lekowy leczenia pacjentów I linii z mCRC obejmuje C-18, C-19 i C-20, bez C-21 (klasyfikacja ICD-10).

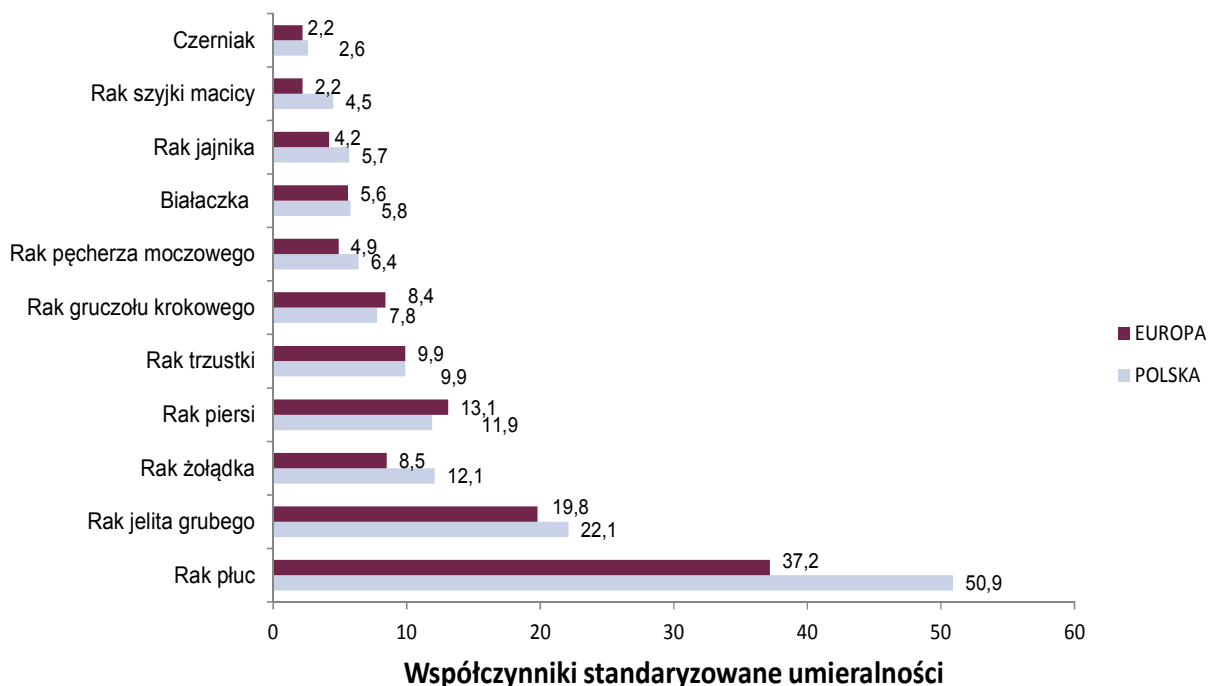
Rak jelita grubego jest trzecim co do częstości zachorowań u mężczyzn i drugim u kobiet nowotworem w Polsce. Pod względem umieralności rak jelita grubego zajmuje odpowiednio drugie i trzecie miejsce dla mężczyzn i kobiet w Polsce. [11] Współczynniki zachorowalności i umieralności na raka jelita grubego u obu płci z 2008 roku stawiają ten nowotwór na odpowiednio trzecim i drugim miejscu w Polsce (Rysunek 1, Rysunek 2). W nadchodzących latach przewiduje się zwiększenie liczby zachorowań na ten nowotwór, gdyż średni wiek rozpoznania wynosi 64 lata, a biorąc pod uwagę znaczne wydłużenie średniej długości życia, wzrośnie liczebność populacji osób starszych. [12] Przewiduje się, że w 2015 roku w Polsce standaryzowany współczynnik zachorowalności będzie wynosił odpowiednio dla mężczyzn i kobiet 33,2/100 tys. oraz 18,3/100 tys., z kolei współczynnik umieralności 21,0/100 tys. oraz 9,7/100 tys. [13]

Warto zwrócić uwagę, że wskaźniki zachorowalności na raka jelita grubego dla Polski są niższe niż dla całej Europy (Rysunek 1), podczas gdy wskaźniki umieralności są wyższe w porównaniu ze średnią europejską (Rysunek 2).

Rysunek 1.
Standaryzowane współczynniki zachorowalności na wybrane nowotwory złośliwe u obu płci w Polsce i w Europie (UE-27, 2008 rok) [14]



Rysunek 2.
Standaryzowane współczynniki umieralności na wybrane nowotwory złośliwe u obu płci w Polsce i w Europie (UE-27, 2008 rok) [14]



Rak jelita grubego, jak każdy nowotwór złośliwy, wiąże się z ryzykiem wystąpienia przerzutów. Według danych pochodzących z rejestrów 5 krajów europejskich (Czechy, Słowacja, Irlandia, Słowenia, Ukraina) odsetek chorych na raka jelita grubego, u których występują przerzuty odległe w momencie diagnozy waha się w przedziale od 20% do 26%. Z kolei wśród mieszkańców Londynu wskaźnik ten był nieco wyższy i wynosił niespełna 29% (Tabela 2).

Tabela 2.
Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi raka jelita grubego na podstawie rejestrów europejskich

Kraj/Miasto	Okres zdiagnozowania	% pacjentów z przerzutami odległymi
Londyn [15]	2003-2007	28,75%
Czechy [16]	2010	25,45%
Słowacja [17]	2007	25,98%
Irlandia ^a [18]	2005–2009	24,79%
Słowenia [19]	2009	23,52%
Ukraina [20]	2012	19,78%

a) Dane nieuwzględniające raka odbytu i kanału odbytu.

Wyniki dostępnych badań epidemiologicznych są spójne z danymi pochodzącymi z rejestrów i wskazują, że przerzuty odległe w momencie diagnozy występują u 18% do 27% chorych z rakiem jelita grubego (Tabela 3). Wyjątkiem było badanie Husson 2013, w którym raportowano 12% chorych z przerzutami w trakcie leczenia oraz 6% chorych z przerzutami stwierdzonymi w momencie diagnozy. [15]

Ponadto szacuje się, że u ok. 20–30% pacjentów z rakiem jelita grubego pojawia się nawrót choroby po wcześniejszym zabiegu operacyjnym. [21]

Tabela 3.
Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi raka jelita grubego na podstawie badań epidemiologicznych

Publikacja	Okres zdiagnozowania	% pacjentów z przerzutami odległymi
Bernstein 2012 [22]	2004–2006	18,50% ^a
Golan 2013 [23]	2008	18,04% ^b
Hackl 2011 [24]	2002	27,04% ^b
Husson 2013 [15]	2002–2007	11,99% ^a , 5,58% ^b
Mitry 2010 [25]	1976–2005	18,95% ^b
Paluszkiewicz 2005 [26]	1999–2001	18,12% ^c
Segelman 2010 [27]	1995–2006	22,23% ^{b,d}
Tan 2009 [28]	2003–2007	22,28% ^b

a) Odsetek chorych z przerzutami w trakcie leczenia.

b) Odsetek chorych z przerzutami w trakcie diagnozy.

c) Badanie uwzględniało chorych poddanych leczeniu operacyjnemu.

d) Badanie uwzględniało tylko kobiety.

2.3. Etiologia i patogeneza

Rak jelita grubego zwykle jest gruczolakorakiem i lokalizuje się w odbytnicy (30–50%), esicy (15%–20%), wstępnicy (14%), poprzecznicy (9%) oraz zstępnicy (6%). [29] Powstawanie oraz rozwój raka jelita grubego jest uwarunkowane poprzez wiele czynników genetycznych i środowiskowych. [30]

W większości przypadków rak jelita grubego rozwija się w wyniku nakładania się mutacji genów supresorowych. Następstwem tych mutacji jest rozrost nabłonka gruczolowatego i formowanie gruczolaka, a następnie aktywowanej onkogenami transformacji o charakterze złośliwym. Alternatywną drogą powstawania raka jelita grubego jest unieczynnienie genów naprawczych (mutatorowych). Modelem tej drogi karcenogenezy jest zespół Lynch. Trzecia droga karcenogenezy w jelicie grubym ma charakter epigenetyczny i polega na funkcjonalnym wyłączeniu genów poprzez metylację DNA na odcinkach promotorowych genów hMLH1, APC i p53. [30]

Do uwarunkowanych genetycznie nowotworów jelita grubego należą m.in. zespoły polipowatości rodzinnej. W przypadku, gdy występujące w przebiegu tych zespołów polipy są gruczolakami, ryzyko rozwoju raka jelita grubego dla osób w wieku ok. 40 lat wynosi niemal 100%. Innym typem raka jelita grubego wywołanym czynnikami genetycznymi jest zespół Lynch (dziedziczny rak niezwiązany z polipowatością). Zespół Lynch obejmuje 3–5% wszystkich raków jelita grubego. Choroba jest następstwem mutacji 1 z 6 genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzonego DNA. [30]

W procesie rozwoju raka jelita grubego istotną rolę odgrywają mutacje genów RAS. Produkty białkowe tych genów przenoszą sygnały z powierzchni komórek do ich wnętrza. W prawidłowo działającej komórce geny RAS przybierają formę nieaktywną określaną mianem protoonkogenów. Zmutowane

formy genów RAS (onkogeny RAS) powodują aktywację zdolności podziałowych komórek i ich niepożądane namnażanie się. W obrębie genów RAS wyróżnia się geny KRAS, NRAS i HRAS. Badania wykazują, że szczególnie geny KRAS i NRAS mają znaczenie w przebiegu karcinogenezy raka jelita grubego, a ich mutacje rzutują na skuteczność niektórych form leczenia (Rozdz. 2.7.4). Mutacje genów HRAS są rzadko stwierdzane u pacjentów z rakiem jelita grubego. [31, 32]

Do czynników środowiskowych zwiększających ryzyko rozwoju raka jelita grubego należą:

- dieta,
- otyłość,
- spożywanie alkoholu,
- palenie papierosów.

Do najważniejszych czynników środowiskowych związanych z powstawaniem raka jelita grubego należy sposób odżywiania. Spożywanie dużej ilości czerwonego mięsa oraz posiłków bogatych w tłuszcze zwierzęce, a jednocześnie ubogich w warzywa, owoce, a także wapń i selen, wpływa negatywnie na florę bakteryjną jelit i sprzyja powstawaniu prekursorów związków rakotwórczych. [30] Nieprawidłowe odżywianie prowadzi często do otyłości. Wykazano istotnie statystyczną korelację pomiędzy zwiększonym wskaźnikiem masy ciała (BMI) a wzrostem ryzyka rozwoju raka jelita grubego, szczególnie u mężczyzn. Również analiza stosunku obwodu pasa do obwodu bioder wykazała, że wraz ze wzrostem tego współczynnika zwiększa się ryzyko wystąpienia raka jelita grubego u obu płci. Na ryzyko wystąpienia raka jelita grubego ma również wpływ nadmierne spożycie alkoholu oraz prawdopodobnie palenie tytoniu. Produkty metabolizmu alkoholu mają działanie kancerogenne, a dodatkowo alkohol może prowadzić do nieprawidłowej metylacji DNA, przez co przyczynia się do supresji układu immunologicznego i obniża skuteczność systemu naprawy DNA. [33]

Wśród czynników ryzyka zachorowania na raka jelita grubego wymienia się również wiek (największa zapadalność w 75 r.ż.), pochodzenie etniczne (największe ryzyko u rasy białej) oraz czynniki geograficzne (największa zapadalność w krajach północnej Europy). [29]

Dodatkowo wyróżnia się tzw. jelitowe czynniki ryzyka, do których zalicza się:

- występowanie raka jelita grubego wśród krewnych pierwszego stopnia (przy braku genetycznie uwarunkowanego zespołu),
- uwarunkowane genetycznie zespoły chorobowe prowadzące do rozwoju raka,
- występowanie w wywiadzie polipów gruczolakowych lub raka jelita grubego,
- stany zapalne (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniewskiego-Crohna). [29]

2.4. Rozpoznanie

Diagnostyka

W rozpoznaniu raka jelita grubego istotne znaczenie ma endoskopia (rektoskopia, sigmoidoskopia i kolonoskopia) oraz badanie kału na obecność krwi utajonej. W razie wykrycia zmian w jelicie grubym wykonywane jest badanie histopatologiczne pobranego od pacjenta wycinka, które oprócz samego rozpoznania służy obiektywnej ocenie stopnia zaawansowania nowotworu. Nieprawidłowości stwierdzone na podstawie badań laboratoryjnych, które mogą świadczyć o raku jelita grubego to niedokrwiłość mikrocytarna oraz pozytywny wynik na obecność krwi utajonej w kale. [29, 34, 35]

Obecne standardy wymagają potwierdzenia u chorych na przerzutowego raka jelita grubego obecności formy dzikiej genu KRAS i NRAS przed rozpoczęciem leczenia przeciwciałami monoklonalnymi (leczenie anty-EGFR). [29, 36–38]

Ocena stopnia zaawansowania

U osób ze stwierdzoną chorobą przeprowadza się badania obrazowe (USG, wirtualną kolonoskopię). W przypadku choroby o charakterze przerzutowym badania obrazowe są uzależnione od lokalizacji i sposobu leczenia. W celu stwierdzenia ewentualnej obecności powiększonych węzłów chłonnych, przerzutów odległych i oceny lokalnego stopnia zaawansowania u osób chorych na potencjalnie operacyjnego raka jelita grubego przeprowadza się tomografię komputerową (TK) jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej. Badanie za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej w połączeniu z tomografią komputerową (PET-TK) przeprowadza się u osób, u których zachodzi podejrzenie przerzutów, a badanie TK dało niejednoznaczny wynik. PET-TK odgrywa szczególną rolę przy podejmowaniu decyzji o operacyjnym leczeniu raka z przerzutami resekcyjnymi oraz przy ocenie nawrotów choroby i ocenie efektywności leczenia. [29]

Ocena stopnia zaawansowania rozwoju raka jelita grubego opiera się na klasyfikacji TNM (*Tumor Nodus Metastases*) opracowanej i zaimplementowanej przez UICC/AJCC (*Union for International Cancer Control/ American Joint Committee on Cancer*). Dawniej stosowano również zmodyfikowaną klasyfikację Astler-Collera (MAC) oraz Duke'a, która jest najstarsza i najmniej precyzyjna (Tabela 5). [9] Określenie stopnia zaawansowania choroby ma podstawowe znaczenie dla podjęcia decyzji o leczeniu i ściśle wiąże się z rokowaniem. [9, 30]

Tabela 4.
Klasyfikacja TNM raka jelita grubego według UICC/AJCC (7. edycja z 2010 roku) [39]

Cecha	Charakterystyka
	T: Guz pierwotny
X	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>

Cecha	Charakterystyka
T1	Guz nacieka warstwę podśluzową
T2	Guz nacieka błonę mięśniową właściwą
T3	Guz nacieka poprzez warstwę mięśniową, właściwą warstwę podsukowiczą bądź tkanki
T4a	Guz penetruje na powierzchnię otrzewnej trzewnej
T4b	Guz bezpośrednio nacieka inne narządy lub struktury
N: Regionalne węzły chłonne	
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych
– N1a	Przerzut w 1 regionalnym węzle chłonnym
– N1b	Przerzuty w 2–3 regionalnych węzłach chłonnych
– N1c	Depozyty komórek nowotworowych w warstwie podsukowiczej albo w niepokrytych otrzewną tkankach okołookrężniczych lub okołodbytniczych; bez przerzutu do węzłów
N2	Przerzuty w ≥4 regionalnych węzłach chłonnych
– N2a	Przerzuty w 4–6 regionalnych węzłach chłonnych
– N2b	Przerzuty w ≥7 regionalnych węzłach chłonnych
M: Przerzuty odległe	
M0	Przerzuty odległe nieobecne
M1	Przerzuty odległe
– M1a	Przerzuty odległe ograniczone do 1 narządu
– M1b	Przerzuty odległe w > 1 narządzie lub przerzuty do otrzewnej

Tabela 5.
Ocena zaawansowania klinicznego raka jelita grubego wg różnych systemów klasyfikacji [39]

Stopień zaawansowania	T	N	M	Dukes ^a	MAC
0	Tis	N0	M0	x	x
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1–T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
	T3–T4a	N1/N1c	M0	C	C2
IIIB	T2–T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1–T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3–T4a	N2b	M0	C	C2

Stopień zaawansowania	T	N	M	Dukes ^a	MAC
	T4b	N1–N2	M0	C	C3
IVA	Każdy T	Każdy N	M1a	D ^b	x
IVB	Każdy T	Każdy N	M1b	D ^b	x

T – guz pierwotny, N – regionalne węzły chłonne, M – przerzuty odległe

a) W modyfikacji Turnbulla.

b) Stopień D jest rozszerzeniem trzystopniowej skali Dukes'a i określa stan, w którym pojawiają się przerzuty odległe. [40]

2.5. Przebieg choroby

Objawy

Obraz kliniczny raka jelita grubego jest zależny od lokalizacji oraz stopnia jego rozwoju. Do najczęściej występujących objawów raka lewej połowy okrężnicy oraz odbytnicy należy jawne krwawienie oraz zaburzony rytm wypróżnień. [41, 42]

W prawej połowie okrężnicy rak przez długi czas nie daje objawów związanych ze zmianą rytmu wypróżnień, a najczęściej występującym objawem jest w tym przypadku niedokrwistość. [41, 42]

Wśród typowych objawów raka jelita grubego należy wyróżnić również krwawienie utajone, niewidoczne makroskopowo i możliwe do wykrycia jedynie metodami laboratoryjnymi. Krwawienie utajone jest częstym objawem raka zlokalizowanego zarówno w prawej jak i w lewej części jelita grubego. [41, 42]

Innymi objawami raka jelita grubego są m.in. bóle brzucha, wzdęcia, brak łaknienia i chudnięcie (Tabela 6). [41, 42]

Tabela 6.
Najczęstsze objawy raka jelita grubego [42]

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

Przerzuty

Terminem „przerzut nowotworowy” (metastaza) określa się wtórny guz nowotworu złośliwego, który powstaje z komórek pierwotnego guza. Wśród przerzutów rozróżnia się:

- przerzuty miejscowe, występujące w bezpośrednim sąsiedztwie guza pierwotnego,
- przerzuty regionalne, występujące w najbliższych węzłach chłonnych,
- przerzuty odległe, występujące w oddalonych narządach ciała (np. wątrobie, płucach). [43, 44]

Przerzuty w przebiegu raka jelita grubego stwierdza się najczęściej w wątrobie, co wynika z uwarunkowań anatomicznych i biologicznych. Wątroba jest narządem, przez który przepływa duża ilość krwi zarówno z serca, jak i systemem wrotnym z jelit. [45, 46] W większości przypadków przerzuty do wątroby występują równolegle z przerzutami o innym umiejscowieniu. [46] Zmiany przerzutowe mogą być wykrywane jednocześnie z ogniskiem pierwotnym (przerzuty synchroniczne) lub w późniejszym okresie (przerzuty metachroniczne). [29, 47]

W zależności od umiejscowienia przerzutów (Tabela 7), ich liczby oraz możliwości resekcji rozróżnia się przerzuty:

- pierwotnie resekcyjne,
- pierwotnie nieresekcyjne (ich zmniejszenie po leczeniu neodajuwantowym może umożliwić całkowitą resekcję),
- nieresekcyjne (z powodu ich liczby, lokalizacji lub wielkości zmian). [29]

Tabela 7.
Umiejscowienie i częstość przerzutów u chorych na raka jelita grubego [48, 49]

Umiejscowienie przerzutu	Odsetek chorych z przerzutami
Wątroba	20–70%
Płuca	10–20%
Otrzewna	28%
Jajniki	18%
Nadnercza	14%
Opłucna	11%
Kości	10%
Skóra i OUN	8%

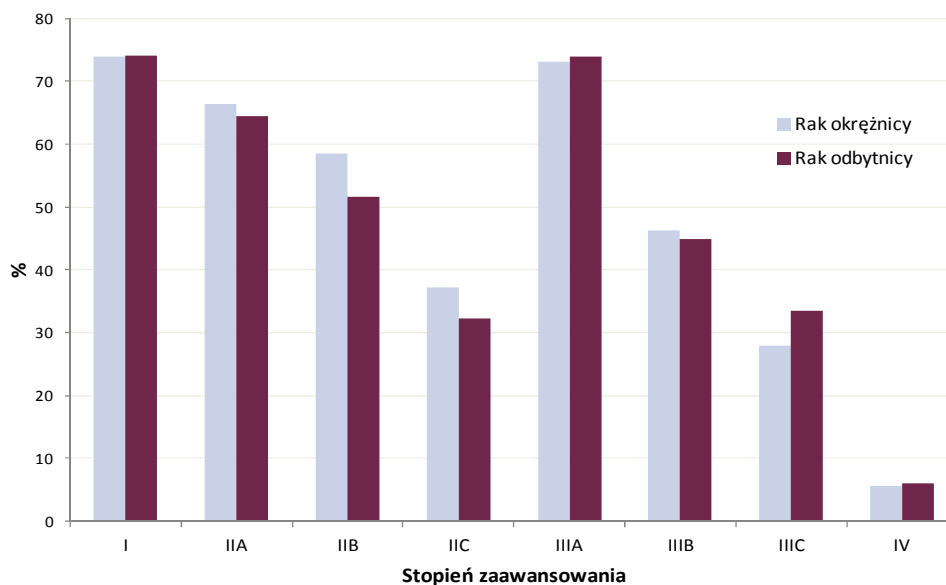
OUN – ośrodkowy układ nerwowy

2.6. Rokowanie

Rokowanie u pacjentów chorych na raka jelita grubego uzależnione jest od umiejscowienia, stopnia zaawansowania oraz histologicznej złośliwości nowotworu. Rak jelita grubego jest nowotworem o niezadawalającym rokowaniu. [29, 50] Niekorzystne rokowanie wiąże się głównie z dość częstym, występującym u ok. 20–30% pacjentów nawrotem choroby po wcześniejszym zabiegu operacyjnym.

[21] Następnym czynnikiem sprzyjającym niekorzystnemu rokowaniu w raku jelita grubego jest występowanie u ok. 25% chorych pierwotnie zaawansowanego nowotworu. Wykrycie nowotworu we wczesnym stadium (miejscowym) daje wysokie wskaźniki przeżyć 5-letnich. Rozprzestrzenienie się nowotworu na sąsiednie narządy zmniejsza ten wskaźnik nawet o 50%. Jeśli przerzuty raka jelita grubego pojawiają się w odległych narządach, przeżycie 5-letnie ogranicza się do kilku procent (Rysunek 3). [29, 50]

Rysunek 3.
Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z rakiem jelita grubego po operacji [9]



2.7. Leczenie

2.7.1. Podstawowe informacje

Leczenie pacjentów z rakiem jelita grubego jest uzależnione przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby. Istotnym problemem w leczeniu są nawroty choroby, szczególnie często występujące u osób, u których wykryto raka w II oraz III stopniu zaawansowania. [29, 51]

Przy użyciu odpowiednich technik możliwy jest zabieg chirurgiczny. Najlepszym momentem na podjęcie leczenia o charakterze chirurgicznym jest wczesny etap rozwoju choroby, kiedy to ingerencja chirurgiczna obciążona jest mniejszą liczbą miejscowych powikłań, a w wielu przypadkach doprowadza do wyleczenia chorego. Obecność przerzutów znacznie zmienia postępowanie w leczeniu. Resekcję odpowiedniego fragmentu jelita przeprowadza się najczęściej w przypadku raka okrężnicy bez przerzutów odległych oraz w przypadku raka z synchronicznymi przerzutami do wątroby lub płuc. Radykalny zabieg chirurgiczny może być przeprowadzony również w przypadku nieresekcyjnych przerzutów synchronicznych, po uprzednim zastosowaniu neoadjuwantowej chemioterapii (CTH) prowadzącej do resekcyjności. Chirurgia może stanowić metodę paliatywną w leczeniu nowotworów stale nieoperacyjnych. Bezwzględny wskazaniem do leczenia

operacyjnego, co stanowi jednocześnie metodę doraźną, jest niedrożność jelita. W niektórych przypadkach, niezbędne jest wytworzenie u pacjenta stomii, która łączy światło jelita z powłokami brzuszными. Zabieg ten w istotny sposób wpływa na obniżenie jakości życia pacjenta i wymaga oddzielnej zgody chorego. [29, 52]

W przypadku podjęcia decyzji o zabiegu operacyjnym u pacjentów przeprowadza się oznaczenie stężenia antygenu rakowo-płodowego (CEA, *carcinoembryonic antigen*). W przypadku 85–90% chorych na raka jelita grubego stężenie CEA jest podwyższone. Oznaczenie CEA jest jednym z elementów badań kontrolnych po zastosowaniu leczenia radykalnego, przeprowadzanym co 3 do 6 miesięcy przez 3 lata po zakończeniu tego typu leczenia. [29]

Do minimalnie inwazyjnych metod leczenia raka jelita grubego należy laparoskopowe wycięcie okrężnicy, które stosowane jest w przypadku nowotworu o niskim stopniu zaawansowania. [29]

W przypadku raka okrężnicy radioterapia (RTH) nie jest postępowaniem standardowym. Metoda ta znajduje jednak zastosowanie w leczeniu raka odbytnicy jako metoda przedoperacyjna. Rzadko natomiast stanowi jedyną formę leczenia radykalnego, przede wszystkim u chorych na raka odbytnicy, u których nie jest możliwy zabieg chirurgiczny. Z kolei paliatywna RTH pozwala na zmniejszenie bólu i krwawienia u chorego. Przy rozpoznaniu nieresekcyjnego raka odbytnicy bez przerzutów stosuje się przedoperacyjną chemioradioterapię (CRT). Zarówno RTH jak i CRT jest postępowaniem z wyboru u chorych leczonych w sposób skojarzony. [29] Wskazaniem do leczenia uzupełniającego (CTH, RTH, CRT) jest III stopień zaawansowania choroby (występowanie przerzutów w węzłach chłonnych). [29]

Leczenie przerzutowego raka jelita grubego (mCRC) najczęściej ma charakter paliatywny, ukierunkowany na wydłużenie przeżycia i poprawę jakości życia poprzez zahamowanie wzrostu, a niekiedy zmniejszenie wielkości guza pierwotnego oraz guzów przerzutowych. Bardzo niewielki odsetek pacjentów osiąga stan, w którym możliwa jest resekcja przerzutów. Klasyczna chemioterapia, będąca elementem systemowego leczenia mCRC, obejmuje zastosowanie fluorouracylu, irynotekanu lub oksaliplatyny. Leki te mogą występować w różnych schematach wielolekowych. [29, 53] Przykładowe schematy CTH i ich dawkowanie opisane przez polskie wytyczne przedstawiono poniżej (Tabela 8). Schematy oparte na oksaliplatynie w skojarzeniu z fluoropirymidynami (np. FOLFOX, CAPOX) należą do standardu postępowania w terapii I linii w mCRC. Schemat FOLFOX nadal pozostaje standardem w leczeniu I linii mCRC. [54]

Do leczenia mCRC opierającego się na poszczególnych schematach CTH mogą być dodawane leki ukierunkowane na zahamowanie zdolności receptorów do przekazywania sygnałów (terapia ukierunkowana molekularnie). Wśród tego typu leków występują przeciwciała monoklonalne, do których zalicza się antagonistów EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) oraz antagonistów VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Do pierwszej grupy zalicza się panitumumab (PMAB) oraz cetuksymab (CET), natomiast do drugiej bevacyzumab (BEV). Ostatnio wykorzystuje się także aflibercept (tzw. pułapka dla VEGF) oraz regorafenib (inhibitor wielokinazowy). [42]

Tabela 8.
Przedstawione przez polskie wytyczne (PTOK 2013), przykładowe schematy chemioterapii wraz z dawkowaniem, stosowane w leczeniu mCRC [42]

Schemat	Lek	Dawka	Częstość podawania
FOLFOX-4	Oksaliplatyna	85 mg/m ² podawane we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, jednocześnie z folinianem (dzień 1)	14 dni
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1 i 2)	
	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1 i 2)	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1 i 2)	
FOLFIRI	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1 i 2)	14 dni
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1 i 2)	
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1 i 2)	
	Irynotekan	180 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 30–90 min (dzień 1)	
FOLFOXIRI	Irynotekan	150 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 30 min (dzień 1)	14 dni
	Oksaliplatyna	65 mg/m ² podawane we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, jednocześnie z folinianem (dzień 1 i 2)	
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 2 i 3)	
	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1 i 2)	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 2 i 3)	
XELOX (CAPOX)	Kapecytabina	850–1000 mg/m ² <i>p.o.</i> 2x dziennie (1–14 dni)	21 dni
	Oksaliplatyna	130 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1)	
LVFU2	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1 i 2)	14 dni
	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1 i 2)	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1 i 2)	
Kapecytabina	Kapecytabina	1 250 mg/m ² <i>p.o.</i> 2x dziennie (1–14 dni)	21 dni
Monoterapia irynotekanem	Irynotekan	350 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1)	21 dni
BEV z FOLFOX-4 (w II linii leczenia)	BEV, FOLFOX-4	10 mg/kg wlew <i>i.v.</i> przez 30–90 min, dawki leków typowe	14 dni
CET (w III linii leczenia)	CET	Pierwsze podanie 400 mg/m ² wlew <i>i.v.</i> przez 2 h, a następnie 250 mg/m ² wlew <i>i.v.</i> przez 1 h	7 dni
PMAB (w III linii leczenia)	PMAB	6 mg/kg wlew <i>i.v.</i> przez 1 h	14 dni

* lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce

2.7.2. Warianty schematu FOLFOX

W leczeniu mCRC jednym z najczęściej stosowanych schematów jest schemat FOLFOX, który składa się z oksaliplatyny, fluorouracylu oraz folinianu wapnia (leukoworyny). W zależności od sposobu podania fluorouracylu (bolus, wlew ciągły) oraz dawkowania poszczególnych leków wyróżnia się schematy, które dla odróżnienia oznacza się numerami 1–4 i 6–7 (np. FOLFOX-1). Wszystkie schematy FOLFOX podawane są w cyklach 2-tygodniowych i zawierają pojedynczą dawkę oksaliplatyny, podaną na początku każdego cyklu. [55] Schematy FOLFOX różnią się dawką oksaliplatyny, leukoworyny oraz fluorouracylu, a także czasem ich podania (1 dzień lub w rozbiu na

2 dni). FOLFOX-4 jest najczęściej stosowanym i najlepiej przebadanym wariantem, aczkolwiek coraz częściej stosuje się również schematy FOLFOX-6 i 7, gdyż zawierają one większą dawkę oksaliplatyny (odpowiednio 100 i 130 mg/m²) oraz wymagają krótszej hospitalizacji w stosunku do FOLFOX-4 (podanie leków trwa tylko 1 dzień). [1, 2] Zmodyfikowany schemat FOLFOX-6 (mFOLFOX-6) różni się od FOLFOX-6 dawką oksaliplatyny oraz rozdzieleniem dawki fluorouracylu we wlewie na 2 dni. [55–57] Porównanie dostępnych wariantów schematu FOLFOX przedstawiono poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.
Wybrane schematy FOLFOX w leczeniu mCRC

Schemat	Oksaliplatyna	Leukoworyna	Fluorouracyl	
			Bolus	Wlew
FOLFOX-1 [58]	130 mg/m ² (co drugi cykl) (dzień 1)	500 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1)	x	1500–2000 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1 i 2)
FOLFOX-2 [58]	100 mg/m ² (dzień 1)	500 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1)	x	1500–2000 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1 i 2)
FOLFOX-3 [58]	85 mg/m ² (dzień 1)	500 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1)	x	1500–2000 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1 i 2)
FOLFOX-4 [29]	85 mg/m ² podawane we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, jednocześnie z leukoworyną (dzień 1)	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1 i 2)	400 mg/m ² <i>i.v.</i> w bolusie (dzień 1 i 2)	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1 i 2)
FOLFOX-6 [56]	100 mg/m ² podawane we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, jednocześnie z leukoworyną (dzień 1)	400 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1)	400 mg/m ² <i>i.v.</i> w bolusie (dzień 1)	2400–3000 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 46 h (dzień 1)
mFOLFOX-6 [57]	85 mg/m ² podawane we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, (dzień 1)	400 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1)	400 mg/m ² <i>i.v.</i> w bolusie (dzień 1)	1200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 46-48 h (dzień 1 i 2)
FOLFOX-7 [56]	130 mg/m ² podawane we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, jednocześnie z leukoworyną (dzień 1)	130 mg/m ² podawane we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, jednocześnie z leukoworyną (dzień 1)	400 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1)	2400 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 46 h (dzień 1)

W większości wytycznych postępowania klinicznego w I linii leczenia mCRC zalecany jest schemat FOLFOX bez wskazania konkretnego wariantu. W polskich wytycznych rekomendowany jest FOLFOX-4, z kolei w wytycznych NCCN mFOLFOX-6, a ACCC wskazuje na FOLFOX-4 i FOLFOX-7 (Tabela 10).

Tabela 10.
Zalecenia dotyczące stosowania wariantów schematu FOLFOX w I linii mCRC

Wytyczne	Zalecany schemat
PTOK 2013 [42]	FOLFOX-4
ACCC 2008 [59]	FOLFOX (wymieniane są FOLFOX-4 i FOLFOX-7)
ESMO 2012 [60]	FOLFOX
NCCN 2013 [57, 61]	FOLFOX (tj. mFOLFOX-6)
NICE 2011 [62]	FOLFOX
SIGN 2011 [63]	FOLFOX

Dotychczas nie wykazano różnic w skuteczności pomiędzy poszczególnymi wariantami schematu FOLFOX. W tureckim badaniu obejmującym 667 pacjentów z rakiem jelita grubego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematami FOLFOX-4 i FOLFOX-6. [64] W innej pracy, obejmującej 82 koreańskich pacjentów z rakiem jelita grubego, po średnim okresie obserwacji wynoszącym około 37 miesięcy, nie zaobserwowano znaczącej różnicy w długości czasu wolnego od choroby (DFS, *disease-free survival*) pomiędzy grupami leczonymi schematem FOLFOX-4 i mFOLFOX-6, a DFS po 3 latach stwierdzono u 83,9% pacjentów w grupie FOLFOX4 i 80,8% pacjentów w grupie mFOLFOX6 ($p = 0,755$). [65] W podobnym badaniu, przeprowadzonym na populacji 51 japońskich pacjentów z mCRC, zarówno FOLFOX-4, jak i mFOLFOX-6 wykazały dużą skuteczność działania przy zachowaniu akceptowalnego poziomu toksyczności. [66]

2.7.3. Ograniczenia standardowej chemioterapii

Leczenie mCRC z zastosowaniem CTH wydłuża przeżycie całkowite pacjentów w IV stadium zaawansowania tej choroby, jednakże wciąż nie przekracza ono dwóch lat. Stosowanie CTH przyczynia się jednak do zwiększonej toksyczności i pogorszenia jakości życia pacjentów. Dodatkowym ograniczeniem CTH jest niedostateczna penetracja komórek guza przez składowe chemioterapii. Guz nowotworowy posiada zlokalizowane nierównomiernie naczynia krwionośne, w których zachodzi nieprawidłowy przepływ krwi. Zwiększona przepuszczalność patologicznych naczyń krwionośnych prowadzi do wzrostu ciśnienia śródtkankowego. Wymienione warunki wywołują stan niedożywienia i niedotlenienia guza, co przyczynia się do utrudnionego przenikania CTH. Innym istotnym ograniczeniem CTH jest występowanie tzw. oporności wielolekowej komórek nowotworowych. Zjawisko oporności wielolekowej polega na nabyciu przez komórki nowotworowe równoczesnej niewrażliwości na działanie kilku czynników cytostatycznych co skutkuje niepowodzeniem stosowania CTH. [67, 68]

Toksyczność, niedostateczna penetracja oraz oporność leków stosowanych w CTH jest powodem poszukiwania innych metod leczenia mCRC. Do takich metod należy terapia biologiczna ukierunkowana molekularnie, nazywana również terapią celowaną. Mianem terapii celowanej określa się stosowanie leków o ściśle określonych, specyficznych mechanizmach działania, które działają na dokładnie określone i poznane drogi przekazywania sygnałów w komórkach. Zaletą terapii celowanej jest jej wybiórcze działanie na komórki nowotworowe oraz brak znaczącego wpływu na sąsiednie, zdrowe tkanki organizmu. Tym samym terapia celowana wywołuje mniej działań niepożądanych w porównaniu do CTH. Trafiając na konkretne szlaki metaboliczne, leki stosowane w terapii celowanej powodują zahamowanie aktywności komórek nowotworowych i ich regresję. Co więcej, leki ukierunkowane molekularnie w połączeniu z lekami stosowanymi w CTH przełamują wcześniej występującą oporność. Miejscami docelowymi leków ukierunkowanych molekularnie są komórki prawidłowe (np. śródbłonek naczyń krwionośnych), dlatego też docierają one do nich bez przeszkód wynikających z nieprawidłowego przepływu krwi jak ma to miejsce w przypadku CTH. Wśród leków stosowanych w terapiach ukierunkowanych molekularnie występują hormony i przeciwciała

przeciwnowotworowe. Przykładem terapii celowanej w leczeniu mCRC jest zastosowanie przeciwciał monoklonalnych. [68, 69]

2.7.4. Leczenie nakierowane na blokadę receptorów EGFR

Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) pełni istotną rolę w przebiegu karcinogenezy jelita grubego. EGFR należy do rodziny białek kinaz tyrozynowych ERB-B. Ligandem aktywującym receptor EGFR jest naskórkowy czynnik wzrostu (ang. *epidermal growth factor*, EGF), który stymuluje m.in. migrację i proliferację komórek mezenchymalnych i keratynocytów. Do ligandów EGFR zalicza się także cytokiny, zbliżone budową do EGF (m.in. TGF- α , neureguliny, epireguliny). Mechanizm działania EGFR oparty jest na aktywacji kinazy tyrozynowej. Przyłączenie liganda do receptora znajdującego się na komórce powoduje dimeryzację (łączenie się) cząsteczek receptora, co prowadzi do zbliżenia się domen wewnątrzkomórkowych i rozpoczęcia procesu fosforylacji. W efekcie dochodzi do wyzwolenia kaskady przekazywania sygnałów, których rezultatem jest m.in. silny podział komórki. [70]

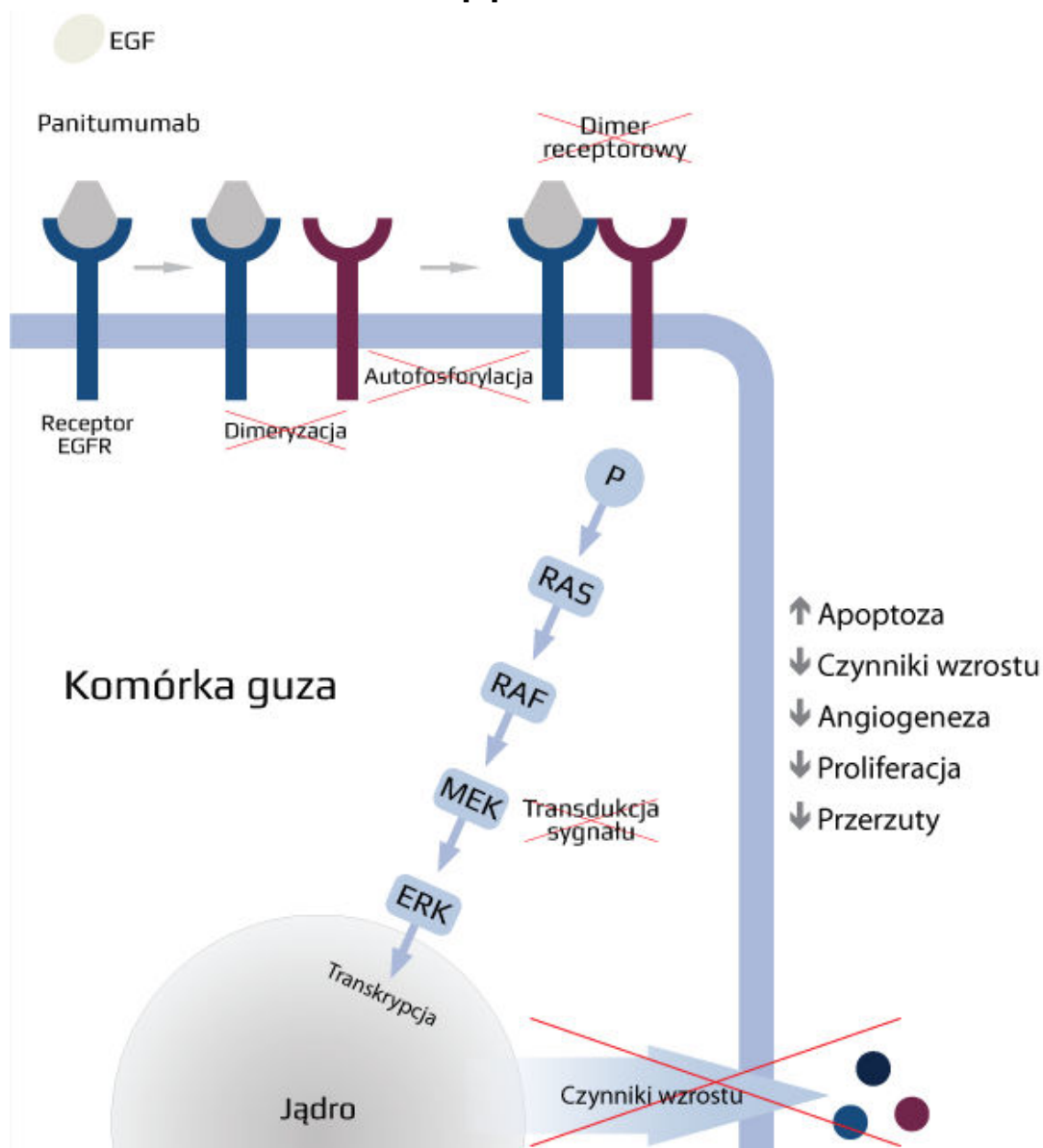
W leczeniu nakierowanym na EGFR stosuje się przeciwciała monoklonalne, np. panitumumab (PMAB, w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne) lub cetuksymab (CET, chimeryczne przeciwciało monoklonalne), które łączą się z zewnątrzkomórkową domeną receptora EGFR, blokując tym samym zależną od liganda aktywację szlaku sygnalizacyjnego komórki (Rysunek 4). [71]

Kwalifikacja do leczenia mCRC przy zastosowaniu CET obejmuje konieczność wykazania ekspresji receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), a także potwierdzenia braku mutacji w genie KRAS (typ dziki). [72]

Wcześniej przeprowadzane badania dotyczące leku anty-EGFR – PMAB – z założenia wykluczały udział osób z brakiem ekspresji tego receptora. [71] Aktualnie istnieją dowody wykazujące, że odpowiedź kliniczna na stosowanie PMAB jest taka sama wśród osób z wysoką ekspresją oraz wśród osób z brakiem ekspresji EGFR na powierzchni guza. Obecność EGFR nie jest więc czynnikiem decydującym o wprowadzaniu terapii z użyciem PMAB. Przyczyny braku związku między ekspresją EGFR a odpowiedzią na leczenie nie zostały dotychczas poznane. [71, 73, 74]

W leczeniu PMAB istotne jest wcześniejsze określenie formy genów KRAS i NRAS, należących do rodziny genów RAS (forma niezmutowana, typ dziki vs forma zmutowana). Efektem mutacji genów KRAS i NRAS jest większa aktywność ich produktów białkowych w komórkach nowotworowych, która polega na przekazywaniu sygnałów pomimo zahamowania aktywacji receptora EGF przeciwciałem monoklonalnym. Mutacje tego rodzaju są przyczyną braku odpowiedzi klinicznej na leczenie nakierowane na EGFR (terapii anty-EGFR). [37, 38, 75]

Rysunek 4.
Mechanizm działania PMAB. Źródło: Gemmete 2011 [76]



EGF – naskórkowy czynnik wzrostu (ang. *Epidermal growth factor*); EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal growth factor receptor*), P – reszta fosforanowa; RAS – białko RAS (Rat sarcoma protein); RAF – kinaza RAF (*Rapidly accelerated fibrosarcoma*); MEK – kinaza MEK (ang. *Mitogen-activated kinase*), ERK – kinaza ERK (ang. *Extracellular signal-regulated kinase*).

3. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorów

3.1. Panitumumab (terapia celowana – anty-EGFR, interwencja)

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (kod ATC: L 01 XC 08). [77]

Mechanizm działania

PMAB jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2, które wykazuje duże powinowactwo do ludzkiego białka EGFR. EGFR jest transbłonową glikoproteiną o aktywności kinazy tyrozynowej, stymulującą wzrost tkanki nabłonkowej i podlegającą ekspresji na wielu komórkach nowotworowych. PMAB wiąże się z domeną wiążącą ligand EGFR, wskutek czego dochodzi do zablokowania procesu autofosforylacji receptora, a w dalszym etapie do jego internalizacji. Wskutek związania PMAB do EGFR wzrost komórek nabłonkowych zostaje zahamowany i następuje indukcja apoptozy, zmniejszenie produkcji interleukiny 8 i czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego. [77]

Geny KRAS i NRAS kodują małe białka wiążące GTP, zaangażowane w przetwarzanie sygnału. Bodźce m.in. z EGFR aktywują KRAS i NRAS, które w następstwie pobudzają inne białka wewnątrzkomórkowe, które przyczyniają się do proliferacji komórek, ich przeżycia i angiogenezy¹. [77]

Efektem mutacji genów KRAS i NRAS jest większa aktywność ich produktów białkowych w komórkach nowotworowych, która polega na przekazywaniu sygnałów pomimo zahamowania aktywacji receptora EGFR przeciwciałem monoklonalnym. Mutacje tego rodzaju przyczyniają się do braku odpowiedzi klinicznej na leczenie nakierowane na EGFR (anty-EGFR), w tym leczenie PMAB. [37, 38, 75]

Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. [77]

Wskazania do stosowania

Według Europejskiej Agencji Leków (EMA) PMAB jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) i z genami RAS bez mutacji (typ dziki)². [77, 78]

¹ Efektem mutacji genów KRAS i NRAS jest większa aktywność ich produktów białkowych w komórkach nowotworowych, która polega na przekazywaniu sygnałów pomimo zahamowania aktywacji receptora EGFR przeciwciałem monoklonalnym. Mutacje tego rodzaju stanowią przyczynę braku odpowiedzi klinicznej na leczenie nakierowane na EGFR (anty-EGFR), w tym leczenie PMAB. [37, 38, 75]

² Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH podaje we wskazaniu do stosowania PMAB leczenie pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) bez mutacji genu KRAS – genu z rodziny RAS (typ dziki). Prawdopodobnie ta ChPL jest nieaktualna. [77, 78]

PMAB jest wskazany w:

- **pierwszym rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX,**
- drugim rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFIRI u pacjentów, którzy otrzymywali w pierwszym rzucie chemioterapię opartą na fluoropirymidynie (z wyłączeniem irynotekanu),
- monoterapii po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatinę i irynotekan. [77, 78]

Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem leczenia preparatem Vectibix® wymagane jest potwierdzenie statusu genów RAS (KRAS i NRAS) bez mutacji (typ dziki). Status mutacji powinien zostać określony przez odpowiednie laboratorium za pomocą zwalidowanych metod analitycznych oznaczania mutacji w genach KRAS (eksony 2., 3. i 4.) i NRAS (eksony 2., 3. i 4.). [77]

Zalecana dawka to 6 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie. Przed wstrzyknięciem lek należy rozcieńczyć chlorkiem sodu o stężeniu 0,9%, tak aby uzyskać roztwór do infuzji, którego stężenie nie przekracza 10 mg/ml. Produkt leczniczy Vectibix® należy podawać w infuzji dożylną trwającej ok. 60 min., przy użyciu pompy infuzyjnej przez dojście obwodowe lub cewnik stały. [77]

Przeciwwskazania

Ciężkie lub zagrażające życiu reakcje nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą w wywiadzie; śródmiąższowe zapalenie płuc lub zwłóknienie płuc. Zgodnie z charakterystyką podaną przez EMA produkt leczniczy Vectibix® w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatinę przeciwwskazany jest u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami ze zmutowanym genami RAS oraz u pacjentów, u których status mutacji genu RAS jest nieznanym. [77]

Działania niepożądane

Działania niepożądane związane ze stosowaniem PMAB przedstawiono poniżej (Tabela 11). [77]

Podczas stosowania PMAB w skojarzeniu z chemioterapią obserwuje się działania niepożądane, które są sumą działań niepożądanych związanych z PMAB oraz działaniem toksycznym innych produktów leczniczych stosowanych w schematach chemioterapii. [77]

Tabela 11.
Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem PMAB w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią [77]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Niedokrwistość, zapalenie spojówek, biegunka, wymioty, ból w jamie brzusznej, nudności, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, gorączka, osłabienie, zapalenie błony śluzowej, obrzęk obwodowy, zanokcica, zmniejszenie masy ciała, hipokaliemia, jadłowstręt, hipomagnezemia, ból pleców, bezsenność, duszność, kaszel, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka, trądzik, rumień, pęknięcia skóry, świąd, łysienie, suchość skóry.	Leukopenia, częstoskurcz, zapalenie powiek, zespół suchego oka, podrażnienia oka, świąd oka, wzrost rzęs, nasilone łzawienie, przekrwienie gałki ocznej, krwawienia z odbytu, suchość w ustach, niestrawność, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie warg, choroba refluksowa przełyku, ból w klatce piersiowej, ból, dreszcze, nadwrażliwość, wysypka krostkowa, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie mieszków włosowych, zakażenie miejscowe, zmniejszenie stężenia magnezu we krwi, hipokalcemia, odwodnienie, hiperglikemia, hipofosfatemia, ból kończyn, zawroty głowy, ból głowy, niepokój, zator tętnicy płucnej, krwawienie z nosa, zespół dłoniowo-podeszwy, owrzodzenie skóry, strup, nadmierne owłosienie, łamliwość paznokci, zaburzenia w obrębie paznokci, zakrzepica żył głębokich, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry twarzy.

Status rejestracyjny

PMAB (produkt leczniczy Vectibix®) otrzymał w dniu 3 grudnia 2007 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 17 marca 2013 roku. [77]

Status refundacyjny w Polsce

PMAB (produkt leczniczy Vectibix®) jest dostępny bezpłatnie dla ≥2 linii leczenia mCRC w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”. [79, 80]

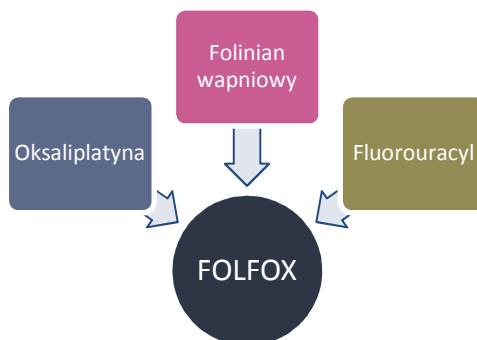
Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 12.
Preparaty PMAB dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [81]

Preparat	Wytwórca
Vectibix®	Amgen Europe B.V., Amgen Technology Ireland

3.2. FOLFOX (komparator)

Rysunek 5.
Schematy FOLFOX, FOLIRI, XELOX i substancje wchodzące w ich skład



3.2.1. 5-Fluorouracyl

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi pirymidyn (Kod ATC: L 01 BC 02). [82]

Mechanizm działania

5-Fluorouracyl (5-FU) jest antymetabolitem, wpływa na syntezę DNA i hamuje podział komórki. [83]

Postać farmaceutyczna

Roztwór do wstrzykiwań i infuzji. [83]

Wskazania do stosowania

5-FU może być stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej w leczeniu nowotworów złośliwych, szczególnie raka piersi, okrężnicy i odbytnicy, żołądka i trzustki. [83]

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie należy dobierać indywidualnie, w zależności od stanu pacjenta, rodzaju nowotworu oraz tego czy 5-FU będzie podawany w monoterapii czy w leczeniu skojarzonym. Całkowita dawka dobową nie powinna przekraczać 1 g. Preparat należy podawać we wstrzyknięciu dożylnym albo w infuzji dożylnej lub dotętnicznej. W leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy 5-fluorouracyl podaje się w dawce:

- 600 mg/m² p.c./dobę (nie więcej niż 1 g) w infuzji trwającej 4 godz.; jeśli brak objawów niepożądanych, infuzję należy podawać przez kolejne dni, aż do osiągnięcia całkowitej dawki wynoszącej 12–15 g; leczenie należy przerwać, jeśli wystąpią działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego i pokarmowego,
- 480 mg/m² p.c./dobę we wstrzyknięciu dożylnym przez 3 dni; jeśli wystąpi brak objawów niepożądanych, to w 5, 7 i 9 dniu należy podać produkt leczniczy w dawce 240 mg/m²p.c./dobę,
- w leczeniu podtrzymującym podaje się raz w tygodniu dawkę 5 do 10 mg/kg mc. (200 do 400 mg/m² p.c.) we wstrzyknięciu dożylnym, we wszystkich przypadkach leczenie podtrzymujące można podjąć dopiero po ustąpieniu objawów działań niepożądanych. [83]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na 5-FU, zahamowanie czynności szpiku kostnego, zwłaszcza po radioterapii lub leczeniu innymi środkami przeciwnowotworowymi, znaczące zmiany w składzie krwi, krwotoki, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego, ciężka biegunka, ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek, choroby zakaźne o ciężkim przebiegu, ciężkie wyniszczenie, stężenie bilirubiny w osoczu powyżej 85 µmol/l. [83]

Działania niepożądane

Bardzo często obserwowanymi działaniami niepożądanymi przy stosowaniu 5-FU są: leukopenia i małopłytkowość, zapalenie błon śluzowych w tym zapalenie jamy ustnej, przełyku, gardła i odbytnicy. Często występującymi działaniami niepożądanymi są: agranulocytoza, niedokrwistość, zahamowanie czynności szpiku kostnego, zaburzenia układu nerwowego (przemijający zespół mózdkowy), biegunka, nudności i wymioty, jadłowstręt, łysienie. [83]

Status rejestracyjny

5-FU (produkt leczniczy 5-fluorouracil-Ebewe) otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej 28 października 1999 roku, które zostało przedłużone 6 listopada 2007 roku. [83]

Status refundacyjny w Polsce

Z aktualnie zarejestrowanych produktów leczniczych zawierających fluorouracyl w przedmiotowym wskazaniu, całkowitą refundacją w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii objęte są Fluorouracil medac, Fluorouracil Accord, 5-Fluorouracil-Ebewe. [79]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 13.
Preparaty fluorouracylu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [81]

Preparat	Wytwórca
Fluorouracil 500 medac, Fluorouracil 1000 medac, Fluorouracil 5000 medac	Medac Gesellschaft fur klinische Specialpreparate mbH
Fluorouracil Accord	Accord Healthcare Ltd.
5-Fluorouracil-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG

3.2.2. Folinian wapnia (leukoworyna)

Grupa farmakoterapeutyczna

Odtrutki stosowane w leczeniu przeciwnowotworowym (Kod ATC: V 03 AF 03).³ [84]

Mechanizm działania

Sól wapniowa kwasu folinowego (leukoworyna, LV), który w organizmie ulega szybkiej przemianie do aktywnego biologicznie kwasu tetrahydrofolinowego, uzupełniając jego niedobór w czasie terapii

³Centrum Informacji o Leku (<http://leki-informacje.pl/lek/kod-atc/5257,v03af03-calcium-folate.html>) podaje inną nazwę tej grupy: „Leki osłaniające stosowane w chemioterapii przeciwnowotworowej”.

antagonistami kwasu foliowego. Kwas folinowy nasila również działanie 5-FU, stosowanego w terapii przeciwnowotworowej, w wyniku stabilizacji jego połączenia z syntetazą tymidylanową. [85, 86]

Postać farmaceutyczna

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub roztwór do wstrzykiwań. [84, 87]

Wskazania do stosowania

Folinian wapnia zalecany jest ochronnie podczas stosowania antagonistów kwasu foliowego, takich jak metotreksat, w celu zmniejszenia toksyczności cytostatyku oraz w przypadkach przedawkowania antagonistów kwasu foliowego (trymetreksat, trymetoprym, pirymetamina) u pacjentów dorosłych i u dzieci oraz w terapii skojarzonej z 5-FU w leczeniu cytostatycznym pacjentów z zaawansowaną postacią raka jelita grubego. [84]

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie 5-FU i folinianu wapnia jest różne w różnych schematach leczenia. Przykładowe schematy przedstawiono poniżej (Tabela 14). [84, 87]

Tabela 14.
Przykładowe schematy leczenia stosowane u dorosłych pacjentów

Schemat	Folinian wapnia	5-Fluorouracyl
Tygodniowy	20 mg/m ² p.c. (bolus) lub 200–500 mg/m ² p.c. w 2-godz. wlewie	500 mg/m ² p.c. (bolus) w trakcie lub pod koniec infuzji folinianu wapnia
Miesięczny	20 mg/m ² p.c. (bolus) lub 200–500 mg/m ² p.c. w 2-godz. wlewie	425 lub 370 mg/m ² p.c. (bolus) natychmiast po podaniu folinianu wapnia
Dwutygodniowy	200 mg/m ² p.c. w 2-godz. infuzji	200 mg/m ² p.c. (bolus) i 600 mg/m ² p.c. w 22-godz. wlewie przez 2 kolejne dni

p.c. – powierzchnia ciała

Folinian wapnia przeznaczony jest do podawania dożylnego i domięśniowego. Ze względu na stężenie jonów wapniowych w roztworze, folinianu wapnia nie należy podawać szybciej niż 160 mg na minutę. [84, 87]

W przypadku wlewu dożylnego przed użyciem folinianu wapnia należy rozcieńczyć 0,9-procentowym roztworem chlorku sodu lub 5-procentowym roztworem glukozy. [84, 87]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którykolwiek składnik produktu, niedokrwistość złośliwa i inne rodzaje niedokrwistości wywołane niedoborem witaminy B₁₂. [84]

Działania niepożądane

W skojarzeniu z 5-fluorouracyłem bardzo często dochodzi do zaburzeń żołądkowo-jelitowych (nudności, wymioty) oraz stanów zapalnych spojówek. [84]

Status rejestracyjny

Folinian wapnia (produkt leczniczy Leucovorin®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. dnia 26 stycznia 1988 roku. [84]

Status refundacyjny w Polsce

Z aktualnie zarejestrowanych produktów leczniczych zawierających folinian wapnia w przedmiotowym wskazaniu, całkowitą refundacją w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii objęte są Leucovorin Ca Teva, Calcium folinate Activis oraz Calciumfolinat-Ebewe. Produkty Calciumfolinat-Ebewe oraz Leucovorin Ca Teva znajdują się też w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę. [79]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 15.
Preparaty folinianu wapnia (leukoworyny) dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [81]

Preparat	Wytwórca
Leucovorin Ca Teva	Teva Operations Poland Sp. zo.o., Medicproducts a.s
Calciumfolinat-Ebewe	Ebewe Pharma Ges mbh Nfg. KG, Lek Pharmaceuticals Salutas Pharma GmbH
Calcium folinate Activis	Actavis Italy Sp. A., S. C. Sindan-Pharma S.R.L.

3.2.3. Oksaliplatyna

Grupa farmakoterapeutyczna

Inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny. (Kod ATC: L 01 XA 03). [88]

Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. [88]

Mechanizm działania

Mechanizm działania oksaliplatyny nie jest dokładnie poznany, ale badania wskazują, że w wyniku jej biotransformacji powstają pochodne uwodnione, które oddziałują z DNA, tworząc

wewnątrz- i międzyłańcuchowe wiązania krzyżowe co prowadzi do przerwania syntezy DNA i skutkuje działaniem cytotoksycznym i przeciwnowotworowym. [88–90]

Wskazania do stosowania

Oksaliplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracyłem i kwasem folinowym jest wskazana do stosowania w:

- leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy stopnia III (grupa C w klasyfikacji Dukes'a) po całkowitej resekcji guza pierwotnego,
- w leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami. [88]

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami wynosi 85 mg/m² p.c. dożylnie, co dwa tygodnie do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. [88]

Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym wynosi 85 mg/m² p.c. dożylnie, co dwa tygodnie przez 12 cykli (6 miesięcy). [88]

Oksaliplatynę stosuje się we wlewie dożylnym trwającym od 2 do 6 godzin. Do przygotowania roztworu wykorzystuje się 5-procentowy roztwór glukozy o objętości od 250 ml do 500 ml, do uzyskania stężenia od 0,2 mg/ml i 0,7 mg/ml. Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed fluoropirymidynami. [88]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na oksaliplatynę w wywiadzie; okres karmienia piersią; zahamowana czynność szpiku kostnego przed pierwszym cyklem leczenia wykazana na podstawie wyjściowej liczby neutrofilów <2 x 10⁹/l i/lub liczby płytek krwi <100 x 10⁹/l, obwodowa neuropatia czuciowa z zaburzeniem czynnościowym; ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min). [88]

Działania niepożądane

Najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania oksaliplatyny w połączeniu z 5-fluorouracyłem / kwasem folinowym były:

- zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych),
- zaburzenia hematologiczne (neutropenia, małopłytkowość),
- zaburzenia ze strony układu nerwowego (obwodowa neuropatia czuciowa – ostra i nasilająca się przy podawaniu kolejnych dawek),
- ogólnie działania niepożądane występowały częściej i były bardziej nasilone podczas stosowania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracyłem i z kwasem folinowym niż podczas stosowania jedynie 5-fluorouracylu / kwasu folinowego.

Szczegółowe informacje o bardzo częstych i częstych działaniach niepożądanych oksaliplatinę w połączeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym przedstawione zostały poniżej (Tabela 16). [88]

Tabela 16.

Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem oksaliplatinę w połączeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym lub w skojarzeniu z chemioterapią [88]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie masy ciała (w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy), niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, limfopenia, obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku, ból głowy, duszność, kaszel, krwawienie z nosa, nudności, biegunka, wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błon śluzowych, ból brzucha, zaparcie, choroby skóry, łysienie, ból pleców, jadłowstręt, nieprawidłowe stężenie glukozy we krwi, hipokaliemia, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, zakażenie, zmęczenie, gorączka, osłabienie, ból, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, alergial reakcje alergiczne	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie masy ciała (w leczeniu raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami), gorączka neutropeniczna, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zapalenie nerwów ruchowych, odczyn oponowy, zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia, czkawka, zator tętnicy płucnej, niestrawność, refluks żołądkowo-przełykowy, krwotok z żołądka i jelit, krwotok z odbytnicy, krwimocz, bolesne i utrudnione oddawanie moczu, zaburzenia częstości oddawania moczu, złuszczenie skóry (np. zespół dłoniowo-podeszwy), wysypka z rumieniem, wysypka, nasilone pocenie się, zmiany w obrębie paznokci, ból stawów, ból kości, odwodnienie, zapalenie błony śluzowej nosa, zakażenie górnych dróg oddechowych, posocznica z neutropenią, krwotok, nagłe zaczerwienienie twarzy, zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie, zatorowość płucna, depresja, bezsenność.

Status rejestracyjny

Oksaliplatinę została dopuszczona do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Sanofi-Aventis France dnia 14 kwietnia 2006 roku (produkt leczniczy Eloxatin), które zostało przedłużone 21 kwietnia 2010 roku. [88]

Status refundacyjny w Polsce

Z aktualnie zarejestrowanych produktów leczniczych zawierających oksaliplatinę w przedmiotowym wskazaniu refundacją w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii objęte są Oxaliplatin Kabi, Oksaliplatin medac, Oxaliplatin Hospira, Oxaliplatinum Accord, Oxaliplatin-Ebewe. Refundacją objęty jest również preparat Oxaliplatin TEVA, który nie widnieje w Obwieszczeniu Prezesa URPL z dnia 12 kwietnia 2013 roku. [79, 81]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 17.

Preparaty oksaliplatinę dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [81]

Preparat	Wytwórca
Eloxatin	Aventis Pharma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,
Gessedil	Egis Pharmaceuticals PLC Oncotec Pharma Production GmbH
Goxyral	Pharma Resources DR, Schutting GmbH
Oksaliplatinę medac 5	medac Gesellschaft fur klinische Specialpreparate mbH
Oxaliplatin-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG Salutas Pharma GmbH
Oxaliplatin Hospira	Mayne Pharma Plc.

Preparat	Wytwórca
Oxaliplatin Kabi	Fresenius Kabi Oncology Plc
Oxaliplatin Mylan	Mylan S.A.S. Vianex S.A.
Oxaliplatin Stada	cell pharm GmbH
Oxaliplatin Strides	Strides Arcolab Polska Sp. z o.o.
Oxaliplatinum Accord	Accord Healthcare Ltd
Platox 5	Hospira UK Limited

4. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

4.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wynik pierwotnych randomizowanych badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- opracowanie wyników badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych dla punktów końcowych, dla których było to konieczne/możliwe,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora i metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych, a dodatkowo niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

4.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Populacja

- dorośli pacjenci z mCRC i z genami z rodziny RAS bez mutacji (typ dziki genów KRAS i NRAS), dotychczas nieleczeni z powodu choroby rozsianej (I linia mCRC).

Interwencja

- panitumumab (PMAB) w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX, podawany na cykl chemioterapii w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (6 mg/kg m-c *i.v.* raz na dwa tyg.).

Komparator

- schemat FOLFOX (fluorouracyl, folinian wapnia, oksaliplatyna).

Punkty końcowe

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- odpowiedź na leczenie,
- częstość resekcji przerzutów (całkowitej, częściowej),
- jakość życia (kwestionariusz EQ-5D HSI i EQ-5D VAS),
- działania niepożądane.

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne (RCT) z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- badania w schemacie grup równoległych lub w grupach naprzemiennych, pod warunkiem, że dostępne były dane z fazy przed pierwszą zmianą krzyżową.

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, a także doniesienia konferencyjne.

4.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

- badania przeprowadzone u dzieci.

4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany w ramach analizy problemu decyzyjnego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

4.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej interwencji, komparatorom oraz metodyce badań klinicznych (Tabela 18), które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania. Prezentowana strategia została wykorzystana także

4.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukiwanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. [91] Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- Biomed Central (przez PubMed),
- strony internetowe towarzystw naukowych:
 - American Society of Clinical Oncology (ASCO),
 - American Society of Preventive Oncology (ASPO),
 - The European Society of Preventive Oncology (EACR),
 - European CanCer Organization (ECCO),
 - European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC),
 - The European Society for Medical Oncology (ESMO),
 - European Society of Oncology Pharmacy Practice (ESOP),
 - Polskiego Towarzystwa Onkologicznego.
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- rejestry badań klinicznych na stronach internetowych wybranych producentów leków (Amgen, Roche, Pfizer, Sanofi Aventis, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, Eli Lilly,&Co.),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono we wrześniu 2013 roku. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 17.1).

4.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (██████). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień

(etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy niezależnego eksperta (■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

W analizie skuteczności i bezpieczeństwa wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji (IIA wg AOTM). [91]

4.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad, według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, zapewniając obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Każde włączone badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia z badania,
- charakterystyki populacji (liczebność, wiek, płeć, stopień sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), liczba i umiejscowienie przerzutów, wcześniejsze stosowanie chemioterapii w leczeniu guza lokalnego),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (droga, czas podania, dawka, kointerwencje, okres stosowania interwencji),
- okresu obserwacji,
- metodyki badania (równoległe/skrzyżowane, obecność zaślepienia, ukrycie kodu alokacji, rodzaj testowanej hipotezy badawczej),
- analizy wyników (ITT, PP),
- typu i podtypu badania (zgodnie z wytycznymi AOTM). [91]

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego analizowanego punktu końcowego w skali GRADE, korzystając z algorytmu zaimplementowanego w programie GradePro. [92]

4.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka (■). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez drugiego analityka (■).

4.5. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed przystąpieniem do analizy statystycznej oceniano heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. Poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

4.6. Analiza statystyczna wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka (■). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez drugiego analityka (■).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie. Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p.

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- Sophie v. 1.5 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji i zgodny z programem STATA v. 10.0).

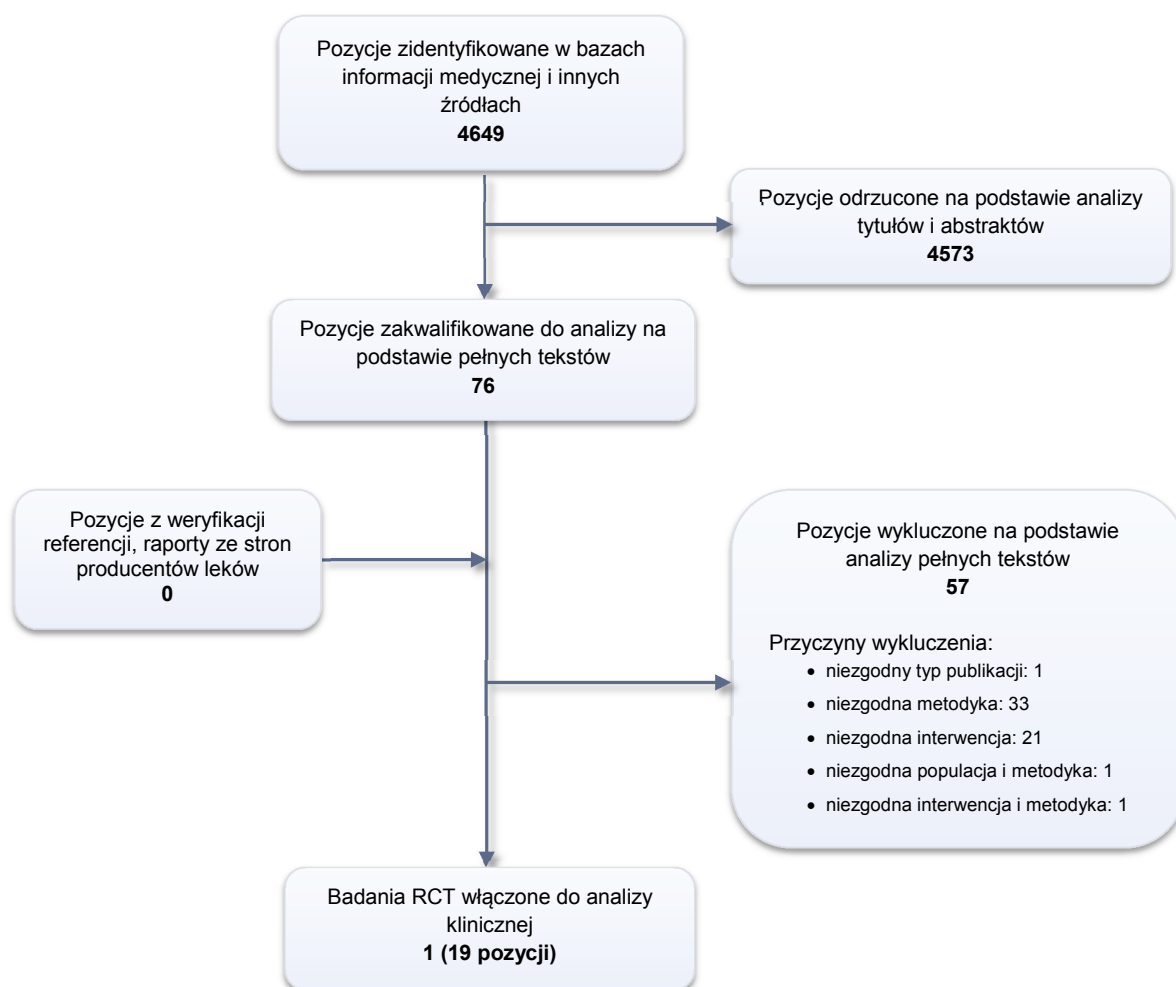
5. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

5.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 4649 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 76 pozycji. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie RCT (Rysunek 6), którego wyniki opublikowano w postaci 19 doniesień (Tabela 19).

Zidentyfikowana praca została poddana dalszej pełnej ocenie wiarygodności w oparciu o kryteria przedstawione w Rozdz. 4.3.4. Szczegółowa charakterystyka znajduje się w Aneksie (Rozdz. 17.3).

Rysunek 6.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA [93]



5.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Zidentyfikowano jedno badanie RCT (PRIME, 19 publikacji, Tabela 19) oceniające PMAB w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX-4 w porównaniu z samą chemioterapią FOLFOX-4 w I linii leczenia mCRC. Podstawowym celem badania była ocena wpływu dodania PMAB do schematu FOLFOX-4, na PFS w grupie pacjentów z niezmutowanym, jak i zmutowanym genem KRAS (gen z rodziny RAS). Ze względu na zakres tematyczny niniejszej analizy charakterystyka populacji dotyczy wyłącznie grupy pacjentów z dzikim typem genu KRAS. W ramach badania dokonano także prospektywno-retrospektywnych analiz pacjentów pod względem występowania mutacji w genach z rodziny RAS oraz BRAF.

W badaniu PRIME uczestniczyli dorośli pacjenci z nieleczonym wcześniej mCRC, w stanie sprawności wg ECOG 0–2. Pacjenci mogli wcześniej stosować chemioterapię adjuwantową opartą na fluorouracylu, o ile nawrót choroby nastąpił ≥ 6 mies. od zakończenia terapii. Do całego badania zrandomizowano 1183 pacjentów, 593 do grupy PMAB + FOLFOX-4 oraz 590 do grupy FOLFOX-4. Podczas rekrutacji znajomość statusu genu KRAS nie była wymagana, gdyż był on analizowany po randomizacji chorych. Spośród zrandomizowanych pacjentów u 221 pacjentów z grupy badanej oraz u 219 chorych z grupy kontrolnej stwierdzono zmutowany gen KRAS. Status genu KRAS był nieznan u 87 osób (7,4%), których nie włączono do dalszej analizy.

Ostatecznie, w podgrupie pacjentów z niezmutowanym genem KRAS, do grupy badanej PMAB + FOLFOX-4 przydzielono 325 pacjentów, natomiast do grupy kontrolnej FOLFOX-4 331 chorych. Obie grupy były porównywalne pod względem mediany wieku (62 vs 61 lat), odsetka mężczyzn (67% vs 62%), stopnia sprawności wg ECOG (94% w obu grupach dla stopnia 0–1), wcześniejszej ekspozycji na chemioterapię adjuwantową (16% vs 17%) oraz liczby przerzutów - u większości pacjentów obecne były 2 lub ≥ 3 przerzuty (odpowiednio 34% vs 35% i 44% vs 44% w obu grupach), które zlokalizowane były w wątrobie i innych narządach (69% vs 69% w obu grupach).

W obu ramionach pacjenci otrzymywali chemioterapię wg schematu FOLFOX-4 składającego się z oksaliplatyny podawanej w dawce 85 mg/m² we wlewie dożylnym w 1. dniu cyklu, leukoworyny (folinianu wapnia) w dawce 200 mg/m² we wlewie dożylnym, a następnie bolus fluorouracylu w dawce 400 mg/m² i kolejno 5-FU w dawce 600 mg/m² w 22-godz. wlewie dożylnym w dniu 1. i 2. Cykl ten powtarzano co dwa tygodnie do momentu progresji choroby lub wystąpienia objawów toksyczności o nieakceptowalnym poziomie nasilenia. Dodatkowo pacjenci z grupy badanej otrzymywali PMAB w dawce 6 mg/kg w 1-godz. wlewie dożylnym w 1. dniu cyklu, przed podaniem FOLFOX-4. Autorzy badania nie przedstawili danych nt stosowanych ewentualnych kointerwencji. W okresie leczenia podawano 11–12 cykli leków (11 cykli PMAB oraz oksaliplatyny, 12 fluorouracylu w grupie PMAB + FOLFOX-4, 11 cykli oksaliplatyny, 12 fluorouracylu w grupie FOLFOX-4), natomiast mediana dla okresu obserwacji dla PFS wynosiła odpowiednio 13,2 mies. vs 12,5 mies. Brak danych dla okresu obserwacji dla pozostałych punktów końcowych.

Badanie zostało zaprojektowane jako randomizowana (typ IIA wg AOTM), [91] otwarta, wielośrodkowa próba kliniczna przeprowadzona w układzie grup równoległych. Randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1 ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny (Europa Zachodnia, Kanada, Australia, reszta świata) oraz stan sprawności wg ECOG (0, 1 lub 2). W pracy nie podano informacji na temat metody randomizacji, ukrycia kodu alokacji, jak i utraty pacjentów z badania. Rodzaj otrzymywanej interwencji nie podlegał zaślepieniu. Jedynie osoby oceniające odpowiedź na leczenie (ocena radiologiczna) nie posiadały informacji na temat przynależności od poszczególnych grup. Jakość metodologiczną badania oceniono jako niską (1/5 punkt w skali Jadad), przyznając punkt za randomizację. Badanie ukierunkowano na wykazanie przewagi (*superiority*) PMAB+FOLFOX-4 nad FOLFOX-4 odnośnie przeżycia wolnego od progresji choroby (pierwszorzędowy punkt końcowy). Do innych ocenianych w badaniu efektów zdrowotnych należały m.in.: przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST, toksyczność terapii oraz jakość życia. Analiza skuteczności została przeprowadzona zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia, uwzględniającą zrandomizowanych pacjentów, u których dokonano centralnej weryfikacji pomiaru wielkości zmian przerzutowych przed badaniem. Bezpieczeństwo analizowano w populacji stanowiącej modyfikację ITT polegającą na uwzględnieniu wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Sponsorem badania była firma Amgen.

Tabela 19.
Zestawienie publikacji dla badania PRIME

Publikacja	REF	Typ publikacji
Douillard 2010 z załącznikami	[94]	Pełny tekst (publikacja główna)
Bennett 2011a	[95]	Pełny tekst
Bennet 2011b	[96]	Abstrakt
Burkes 2011	[97]	Abstrakt
Douillard 2013a z załącznikami	[75]	Pełny tekst
Douillard 2013b	[98]	Abstrakt
Douillard 2012	[99]	Abstrakt
Douillard 2011a	[100]	Abstrakt
Douillard 2011b	[101]	Abstrakt
Douillard 2010b	[102]	Abstrakt
Douillard 2010c	[103]	Abstrakt
Douillard 2009	[104]	Abstrakt
Oliner 2013	[105]	Abstrakt
Peeters 2012	[106]	Pełny tekst
Siena 2011a	[107]	Abstrakt
Siena 2011b	[108]	Abstrakt
Siena 2010	[109]	Abstrakt
Siena 2008	[110]	Abstrakt
Wang 2012	[111]	Abstrakt

6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

Z uwagi na przedmiot niniejszej analizy szczegółowo omówiono wyniki badania PRIME w populacji pacjentów bez mutacji w obrębie genów z rodziny RAS (6.1) oraz bez mutacji genu KRAS (6.2).

Przedstawiono także analizę wpływu terapii PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 w zależności od statusu genów z rodziny RAS oraz BRAF (6.3).

PFS – przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do progresji lub zgonu)
OS – przeżycie całkowite (czas od randomizacji do zgonu)
TTP – czas do progresji (czas od randomizacji do progresji, bez uwzględnienia zgonu)
TTR – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie
DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie

6.1. Populacja pacjentów w zależności od mutacji genów RAS

W publikacji Douillard 2013 zaprezentowano wyniki skuteczności PMAB + FOLFOX-4 względem FOLFOX-4 w populacji pacjentów bez mutacji w obrębie całej rodziny genów RAS, do której należą geny KRAS i NRAS (Aneks, Tabela 44). Oznacza to, że populacja ta jest zawężona w stosunku do populacji opisanej w Rozdz. 6.2 (Tabela 20).

Tabela 20.
Status genów RAS (NRAS, KRAS) oraz KRAS u pacjentów z badania PRIME [75]

Charakterystyka	PMAB + FOLFOX-4	FOLFOX-4	Razem
KRAS, ekson 2 (kodon 12 i 13)^a			
Brak mutacji	325	311	656
Mutacja	221	219	440
RAS (KRAS lub NRAS – eksony 2,3 lub 4)			
Brak mutacji	259	253	512
Mutacja	272	276	548

a) Analizie względem mutacji występujących na innych eksonach genu KRAS oraz genów RAS, BRAF byli poddawani pacjenci ze zmutowanym genem KRAS w eksonie 2.

Dane analizowano w dwóch punktach czasowych. Pierwotną analizę wykonano w momencie, gdy zmarło >50% pacjentów (z niemutowaną formą genu KRAS w eksonie 2), natomiast analizę przedłużoną w momencie, gdy zmarło ponad 80% chorych (z niemutowaną jak i zmutowaną formą genu KRAS).

6.1.1. Progresja

Dodanie PMAB do FOLFOX-4 w porównaniu z FOLFOX-4 przyczyniało się do istotnego statystycznie wydłużenia PFS (10,1 mies. vs 7,9 mies.; HR = 0,72 [0,58; 0,90]; p = 0,04, Tabela 21).

Tabela 21.
Progresja w porównaniu PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genów RAS

PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		HR [95% CI]	p
N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]		
259	10,1 mies. [9,3; 12,0]	253	7,9 mies. [7,2; 9,3]	HR = 0,72 [0,58; 0,90]	0,004

6.1.2. Przeżycie całkowite

Wykazano, że dodanie PMAB do FOLFOX-4 w porównaniu z FOLFOX-4 przyczyniało się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego zarówno w analizie pierwotnej (26,0 mies. vs 20,2 mies.; HR = 0,78 [0,62; 0,99]; p = 0,04), jak również w analizie przedłużonej (25,8 mies. vs 20,2 mies. HR = 0,77 [0,64; 0,94]; p = 0,009, Tabela 22).

Tabela 22.
Przeżycie całkowite w porównaniu PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genów RAS

Typ analizy	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		HR [95% CI]	p
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]		
Pierwotna	259	26,0 mies. [21,7; 30,4]	253	20,2 mies. [17,7; 23,1]	HR = 0,78 [0,62; 0,99]	0,04
Przedłużona		25,8 mies. [21,7; 29,7]		20,2 mies. [17,6; 23,6]	HR = 0,77 [0,64; 0,94]	0,009

6.1.3. Bezpieczeństwo

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX+4 odnośnie AE ogółem oraz SAE ogółem. Z kolei odsetek pacjentów doświadczających SAE prowadzących do zaprzestania stosowania terapii był istotnie statystycznie większy w grupie PMAB + FOLFOX-4 (RR = 1,59 [1,11; 2,26]; NNH = 10 [6; 41], Tabela 23).

Tabela 23.
Działania niepożądane dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genów z rodziny RAS

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	GRADE
AE ogółem	256/256 (100%)	248/250 (99%)	1,01 [0,99 ^a ; 1,02]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	W
Najgorszy stopień 3	146/256 (57%)	124/250 (50%)	1,15 [0,98; 1,35]	RD = 0,07 [-0,01; 0,16]	S
Najgorszy stopień 4	71/256 (28%)	51/250 (20%)	1,36 [0,99; 1,86]	RD = 0,07 [-0,001; 0,15]	S
Najgorszy stopień 5	14/256 (5%)	16/250 (6%)	0,85 [0,43; 1,71]	RD = -0,01 [-0,05; 0,03]	S

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	GRADE
SAE ogółem	110/256 (43%)	92/250 (37%)	1,17 [0,94; 1,45]	RD = 0,06 [-0,02; 0,15]	S
SAE prowadzące do zaprzestania stosowania leku	65/256 (25%)	40/250 (16%)	1,59 [1,11; 2,26]	NNH = 10 [6; 41]	S

a) 0,9945.

6.2. Populacja pacjentów bez mutacji KRAS

6.2.1. Progresa

Wykazano, że stosowanie PMAB + FOLFOX-4 w porównaniu ze schematem FOLFOX-4 przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia PFS⁴ (9,6 mies. vs 8,0 mies.; HR = 0,80 [0,66; 0,97]), jak również TTP⁵ (10,8 mies. vs 9,2 mies.; HR = 0,77 [0,62; 0,97]).

Do określenia skuteczności uwzględniającej jakość życia wykorzystano statystykę Q-TWiST⁶, która ocenia korzyści ze stosowania konkretnej terapii, poprzez jednoczesne uwzględnienie toksyczności, czasu przeżycia ogólnego i bezobjawowego. Analiza PFS z uwzględnieniem jakości życia również wykazała, że dodanie PMAB do FOLFOX-4 istotnie statystycznie wydłuża czas bez progresji choroby, wolny od toksyczności i objawów choroby (8,5 mies. vs 7,2 mies.; p = 0,02, Tabela 24).

Tabela 24.
Progresa dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji

Punkt końcowy	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		Różnica pomiędzy grupami	GRADE
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]		
PFS	325	9,6 mies. [9,2; 11,1]	331	8,0 mies. [7,5; 9,3]	HR = 0,80 [0,66; 0,97]^a	W
PFS QoL	325	8,5 mies.	331	7,2 mies.	p = 0,02	x
TTP	325	10,8 mies.	331	9,2 mies.	HR = 0,77 [0,62; 0,97]^a	W

QoL – analiza z uwzględnieniem jakości życia; p – wartość p
a) 95% CI.

6.2.2. Przeżycie całkowite

W analizie pierwotnej przeprowadzonej w momencie, gdy zmarło ponad 50% pacjentów, mediana całkowitego przeżycia (OS) wynosiła 23,9 mies. w grupie PMAB + FOLFOX-4 względem 19,7 mies. w grupie FOLFOX-4, a zaobserwowana różnica (4,2 mies.) nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Natomiast istotną statystycznie różnicę na korzyść leczenia PMAB + FOLFOX-4 wykazano dla przeżycia całkowitego uwzględniającego jakość życia, tj. dla OS wolnego od toksyczności i objawów choroby (22,4 vs 18,6 mies.; p = 0,04, Tabela 25).

⁴PFS – przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do progresji lub zgonu)

⁵TTP – czas do progresji (czas od randomizacji do progresji, bez uwzględnienia zgonu)

⁶ Quality-adjusted time without symptoms or toxicity.

Ponadto, analiza w dłuższym okresie obserwacji (tj. gdy zmarło ponad 80% chorych) wykazała przewagę PMAB+FOLFOX-4 nad FOLFOX-4 odnośnie przeżycia całkowitego (23,8 mies. vs 19,4 mies. HR = 0,83 [0,70; 0,98]; p = 0,03).

Tabela 25.
Przeżycie całkowite dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji

Punkt końcowy	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		Różnica pomiędzy grupami	GRADE
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]		
OS	325	23,9 mies. [20,3; 28,3]	331	19,7 mies. [17,6; 22,6]	HR = 0,83 [0,67; 1,02] ^a	S
OS QoL	325	22,4 mies.	331	18,6 mies.	p = 0,04	x

QoL – analiza z uwzględnieniem jakości życia; p – wartość p

a) 95% CI.

6.2.3. Odpowiedź na leczenie

Częściową odpowiedź na leczenie uzyskało 55% pacjentów w grupie badanej oraz 47% chorych w grupie kontrolnej, a zaobserwowana różnica przekroczyła poziom istotności statystycznej (RR = 1,17 95%CI [1,001; 1,36]). Odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą, stabilizacją choroby oraz z progresją lub zgonem nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupami (Tabela 26).

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie była zbliżona w obu grupach (1,8 vs 1,9 mies.), natomiast mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi była znacznie dłuższa w grupie badanej (11,1 vs 8,8 mies., Tabela 27).

Tabela 26.
Odpowiedź na leczenie dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR/RB [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	GRADE
Całkowita odpowiedź na leczenie	0/317 (0%)	1/323 (<1%)	RB = 0,34 [0,01; 8,31]	RD = -0,003 [-0,012; 0,006]	S
Odsetek obiektywnych odpowiedzi	175/325 (55%)	154/323 (48%)	RB = 1,13 [0,97; 1,32]	RD = 0,06 [-0,02; 0,14]	S
Częściowa odpowiedź na leczenie	175/317 (55%)	153/323 (47%)	RB = 1,17 [1,001; 1,36]	NNT = 13 [7, 867]	W
Stabilna choroba	95/317 (30%)	117/323 (36%)	RB = 0,83 [0,66; 1,03]	RD = -0,06 [-0,14; 0,01]	S
Resekcje przerzutów (%)	34/325 (10,5%)	31/331 (9,4%)	RB = 1,12 [0,70; 1,77]	RD = 0,01 [-0,03; 0,06]	S
Progresja lub zgon n/N (%)	199/325 (61%)	215/331 (65%)	RR = 0,94 [0,84; 1,06]	RD = -0,04 [-0,11; 0,04]	S
Zgony	165/325 (51%)	190/331 (57%)	RR = 0,88 [0,77; 1,02]	RD = -0,07 [-0,14; 0,01]	S

Tabela 27.

Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji

Punkt końcowy	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		Różnica pomiędzy grupami	GRADE
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]		
TTR	325	1,8 mies. [1,8;1,9]	331	1,9 mies. [1,9; 2,1]	bd	x
DOR	325	11,1 mies. [9,5;13,0]	331	8,8 mies. [7,8; 9,7]	bd	x

TTR – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (*time to treatment response*); DOR – czas trwania odpowiedzi (*duration of response*);

6.2.4. Wpływ stosowania terapii II linii na przeżycie całkowite

Wśród pacjentów z badania PRIME, u których doszło do progresji choroby, w II linii leczenia chemioterapię opartą na oksaliplatynie, irynotekanie i/lub fluoropirymidynie otrzymało 53% osób z ramienia PMAB + FOLFOX-4 oraz 62% osób przypisanych pierwotnie do grupy FOLFOX-4. Chemioterapię zawierającą bewacyzumab otrzymało 15% oraz 12% pacjentów odpowiednio w grupie PMAB+FOLFOX-4 i FOLFOX-4, natomiast przeciwciała monoklonalne anti-EGFR zastosowano tylko u 8% osób z ramienia PMAB + FOLFOX-4 i aż u 17,8% z ramienia FOLFOX-4.

W celu oceny potencjalnego wpływu dodatkowego leczenia anti-EGFR na przeżycie całkowite przeprowadzono analizę wrażliwości, wykorzystując trzy różne metody. Analiza metodą Bransona-Whiteheada pozwoliła określić OS u pacjentów z ramienia kontrolnego badania PRIME (przyjmujących FOLFOX-4), leczonych anti-EGFR po wystąpieniu progresji. Metoda *Rank preserving structural failure time model* (RPFST) umożliwiła oszacowanie różnic w OS, w sytuacji gdy pacjenci byli leczeni tylko w I linii. Natomiast analiza wrażliwości Lawa umożliwiła oszacowanie OS u osób przyjmujących terapię anti-EGFR, mających inne rokowanie niż osoby, które tej terapii nie przyjmowały.

We wszystkich trzech modelach analizy wrażliwości OS ulegał poprawie w porównaniu z wartościami uzyskanymi w analizie podstawowej. Oznacza to, że większa częstość stosowania anti-EGFR w II linii leczenia u pacjentów z grupy FOLFOX prawdopodobnie przyczyniała się do wydłużenia przeżycia po progresji w tej grupie pacjentów, co z kolei mogło mieć wpływ na obniżenie różnicy w OS pomiędzy badanymi pacjentami leczonymi PMAB + FOLFOX-4 oraz FOLFOX-4 (Tabela 28).

Tabela 28.

Wpływ terapii anti-EGFR mAb po progresji choroby na przeżycie całkowite u pacjentów z genem KRAS bez mutacji

Punkt końcowy	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		HR [95% CI]
	N	Wartość	N	Wartość	
OS (z badania PRIME)	325	23,9 mies. [20,3; 28,3] ^a	331	19,7 mies. [17,6; 22,6] ^a	0,83 [0,67; 1,02]
Wprowadzenie anti-EGFR mAb (odsetek pacjentów, %)	325	26/325 (8,0%)	331	59/331 (17,8%)	x
Mediana czasu do wprowadzenia anti-EGFR mAb w II linii leczenia	325	17,9 mies.	331	10,8 mies.	x

Punkt końcowy	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		HR [95% CI]		
	N	Wartość	N	Wartość			
Branson-Whitehead					0,80 [0,63; 1,01]		
Analiza wrażliwości OS	RPSFT		325	x	331	x	0,76 [0,59; 0,97]
	Metoda Lawa					0,52 [0,40; 0,67]	

RPSFT – Rank preserving structural failure time model

a) Mediana [95% CI].

6.2.5. Jakość życia

Dane na temat jakości życia pacjentów z badania PRIME zostały przedstawione w publikacji Bennett 2011. Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza EuroQoL. Kwestionariusz podzielony jest na dwie części, pierwsza dotyczy jakości życia i składa się z oceny pięciu obszarów życia (EQ-5D HSI):

- zdolność poruszania się,
- samoopieka,
- czynności codzienne,
- ból/dyskomfort,
- niepokój/depresja.

Drugim komponentem kwestionariusza jest oceniająca stan zdrowia wizualna skala analogowa (EQ-5D VAS).

Analizę statystyczną wyników kwestionariusza EQ-5D przeprowadzono, wykorzystując mieszany model liniowy (Tabela 29) oraz wzorcowy model mieszany, który określał stopień nakładania się estymowanych różnic pomiędzy interwencjami (Tabela 30). Zakładając możliwe wystąpienie brakujących danych, we wzorcowym modelu mieszanym dokonano podziału pacjentów na dwie grupy. Pierwszą grupę stanowili pacjenci, którzy ukończyli badanie lub przegrali uczestnictwo w badaniu po 28. tygodniu (późny etap), drugą grupę stanowili pacjenci, którzy przegrali uczestnictwo w badaniu przed 28. tygodniem (wczesny etap).

Wyniki analizy jakości życia (EQ-5D HSI) w modelu liniowym nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między pacjentami leczonymi schematem PMAB + FOLFOX-4 oraz pacjentami leczonymi samym schematem FOLFOX-4. Podobne wyniki uzyskano analizując stan zdrowia (skala VAS, Tabela 29).

We wzorcowym modelu mieszanym również nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między pacjentami leczonymi PMAB + FOLFOX-4 oraz FOLFOX-4. Różnic nie zaobserwowano zarówno pod względem jakości życia, jak i odnośnie stanu zdrowia, a także w podgrupach pacjentów, którzy wcześniej zakończyli badanie oraz pacjentów, którzy później całkowicie ukończyli badanie (Tabela 30).

Tabela 29.
Jakość życia dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genu KRAS – liniowy model mieszany

Skala	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		Różnica [95% CI]
	N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	
EQ-5D HSI	279	0,022 [0,003; 0,041]	289	0,027 [0,008; 0,046]	-0,005 [-0,032; 0,022]
EQ-5D VAS	278	1,228 [-0,378; 2,834]	285	1,881 [0,275; 3,487]	-0,653 [-2,925; 1,618]

LSM – średnia najmniejszych kwadratów (*least squares mean*)

Tabela 30.
Jakość życia dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji – wzorcowy model mieszany

Grupa pacjentów	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		Różnica [95% CI]
	N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	
EQ-5D HSI					
Pacjenci, którzy ukończyli badanie lub przerwali badanie po 28. tyg.	134	0,058 [0,0032; 0,084]	108	0,062 [0,033; 0,091]	-0,004 [-0,043; 0,035]
Pacjenci, którzy ukończyli badanie przed 28. tyg.	145	-0,006 [-0,030; -0,018]	181	0,014 [-0,008; 0,036]	-0,020 [-0,053; 0,012]
EQ-5D VAS					
Pacjenci, którzy ukończyli badanie lub przerwali badanie po 28. tyg.	130	4,008 [1;667;6,339]	110	4,392 [1,887; 6,898]	-0,384 [-3,799; 3,030]
Pacjenci, którzy ukończyli badanie przed 28. tyg.	148	-0,873 [-2,872; 1,125]	175	0,795 [-1,057; 2,646]	-1,668 [-4,390; 1,054]

6.2.6. Analiza w podgrupach

Autorzy badania PRIME przeprowadzili również analizę PFS i OS w podgrupach wyodrębnionych ze względu na obecność lub brak konkretnych czynników, takich jak: lokalizacja pierwotnego guza, obecność przerzutów do wątroby, liczba przerzutów, stopień sprawności według ECOG, wiek i płeć.

Wyniki analizy w podgrupach wykazały, że dodanie PMAB do schematu FOLFOX-4 powoduje istotne statystycznie wydłużenie PFS w porównaniu do leczenia opartego na samym schemacie FOLFOX-4 w subpopulacji pacjentów:

- z przerzutami do wątroby,
- ze stopniem sprawności ECOG wynoszącym 0,
- w wieku <65 lat,
- płci męskiej (Tabela 31).

Analiza w podgrupach odnośnie OS wykazała, że ulega on statystycznie istotnemu wydłużeniu w przypadku stosowania PMAB + FOLFOX-4 w porównaniu z FOLFOX-4 u pacjentów:

- z przerzutami do wątroby,
- z przerzutami tylko do wątroby,
- ze stopniem sprawności ECOG wynoszącym 0,
- z ≥ 3 przerzutami,

- w wieku <65 lat (Tabela 31).

Tabela 31.

Wyniki analizy w podgrupach dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji

Podgrupa	N	PFS HR [95% CI]	GRADE	OS HR [95% CI]	GRADE	
Pierwotny guz	Okrężnica	430	0,79 [0,62, 1,00]	S	0,82 [0,64, 1,05]	S
	Odbytnica	226	0,83 [0,59, 1,16]	S	0,77 [0,53; 1,12]	S
Przerzuty do wątroby	TAK	566	0,78 [0,64; 0,96]	S	0,77 [0,61; 0,96]	W
	NIE	90	0,91 [0,54; 1,54]	S	1,12 [0,65; 1,91]	S
Przerzuty tylko do wątroby	TAK	116	0,82 [0,50; 1,34]	S	0,93 [0,51; 1,69]	S
	NIE	540	0,81 [0,65; 1,00]	S	0,79 [0,63; 0,99]	W
Liczba przerzutów	<3	363	0,85 [0,65; 1,11]	S	0,88 [0,65; 1,17]	S
	≥3	290	0,76 [0,57; 1,02]	S	0,71 [0,53; 0,96]	W
ECOG	0	369	0,68 [0,52; 0,90]	W	0,72 [0,53; 0,98]	W
	1	248	0,92 [0,68; 1,24]	S	0,89 [0,65; 1,22]	S
	2	38	1,99 [0,96; 4,15]	S	1,46 [0,73; 2,92]	S
	0/1 ^a	616	0,74 [0,60; 0,91]	W	0,77 [0,62; 0,95]	W
	2 ^a	40	2,30 [1,08; 4,89]	S	1,83 [0,90; 3,75]	S
Wiek	≥65	261	1,02 [0,75; 1,38]	S	0,81 [0,59; 1,11]	S
	<65	395	0,70 [0,54; 0,89]	W	0,80 [0,61; 1,06]	W
Płeć	Mężczyźni	421	0,71 [0,55; 0,90]	W	0,77 [0,59; 1,00]	S
	Kobiety	235	1,00 [0,73; 1,39]	S	0,88 [0,62; 1,24]	S

a) Dodatkowa analiza opublikowana w Siena 2011a.

W publikacji Siena 2011a przedstawiono dodatkową, poszerzoną analizę wyników PFS i OS po uwzględnieniu stanu sprawności pacjentów według skali ECOG.

W podgrupie pacjentów o stopniu sprawności 0 lub 1 pkt w skali ECOG (osoby w pełni aktywne wykonujące wszystkie czynności fizyczne lub osoby z ograniczoną aktywnością, mogące wykonywać lekkie czynności fizyczne) dodanie PMAB do schematu FOLFOX-4 w porównaniu ze schematem FOLFOX-4 w sposób istotny statystycznie wydłużało PFS (10,4 mies. vs 8,0 mies.; HR = 0,74 [0,60; 0,91]; p = 0,004) oraz OS (25,8 mies. vs 20,7 mies.; HR = 0,77 [0,62; 0,95]; p = 0,018).

Wśród pacjentów ze stopniem sprawności ocenionym na 2 pkt. według skali ECOG (osoby zdolne do wykonywania czynności osobistych, niezdolne do wykonywania pracy) stosowanie schematu PMAB + FOLFOX-4 w porównaniu ze schematem FOLFOX-4 prowadziło do znamiennej statystycznie redukcji PFS (4,8 mies. vs 7,6 mies.; HR = 2,30 [1,08; 4,89]; p = 0,03; Tabela 31).

6.2.7. Utrata z badania

Spośród 1183 osób zakwalifikowanych i przydzielonych losowo do badanych interwencji, analizie poddano 1096 pacjentów (92,6%), u których możliwe było określenie statusu genu KRAS.

Najczęstszą przyczyną zakończenia terapii była progresja choroby, która wystąpiła u 51% chorych z genem KRAS bez mutacji. Innymi przyczynami były: prośba pacjenta oraz wystąpienie AE. Autorzy nie podali dokładnej listy przyczyn utraty z badania.

Powstanie przeciwciał przeciwko PMAB zaobserwowano u 14/470 pacjentów (3,0%). Przeciwciała neutralizujące wykryto natomiast u 2/470 chorych stosujących ten lek, co stanowi 0,4%.

6.2.8. Bezpieczeństwo

W ramach analizy bezpieczeństwa przeprowadzono ocenę ryzyka występowania działań niepożądanych w stopniu 3. i 4. wg CTC AE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) zmodyfikowanej o toksyczność specyficzną dla skóry i paznokci. Działania niepożądane wystąpiły ogółem u 84% pacjentów leczonych schematem PMAB + FOLFOX-4 oraz u 68% pacjentów leczonych samym schematem FOLFOX-4 (RR = 1,21 [1,11; 1,32]; NNH = 6 [4; 12]). Działania niepożądane związane z leczeniem (TRAE) wystąpiły w 82% przypadków osób otrzymujących PMAB + FOLFOX-4 oraz u 63% osób leczonych samym schematem FOLFOX-4 (RR = 1,30 [1,18; 1,43]; NNH = 5 [3; 8]).

W analizie uwzględniającej rodzaj działań niepożądanych wykazano, że dodanie PMAB do FOLFOX-4 w sposób istotny statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia:

- objawów skórnych,
- biegunki,
- hipokaliemii,
- zmęczenia,
- zapalenia błony śluzowej,
- hipomagnezemia (zaobserwowano jednak, że u pacjentów otrzymujących PMAB, u których rozwinęła się hipomagnezemia, OS był istotnie statystycznie dłuższy niż u pacjentów stosujących PMAB, u których nie rozwinęła się hipomagnezemia, Aneks, Rozdz. 17.5),
- zanokcicy (Tabela 32).

Tabela 32. Działania niepożądane w stopniu 3. i 4. dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	GRADE
AE ogółem	270/322 (84%)	227/327 (69%)	1,21 [1,11; 1,32]	NNH = 6 [4; 12]	W
SAE	129/322 (40%)	118/327 (36%)	1,12 [0,92; 1,36]	RD = 0,04 [-0,03; 0,12]	W
TRAE	264/322 (82%)	206/327 (63%)	1,30 [1,18; 1,43]	NNH = 5 [3; 8]	W

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	GRADE
Zgon spowodowany SAE	16/322 (5%)	20/327 (6%)	0,81 [0,43; 1,54]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]	S
Zgon spowodowany TR AE	4/322 (1%)	4/327 (1%)	1,02 [0,26; 4,03]	RD = 0,00 [-0,02; 0,02]	S
Objawy skórne	116/322 (36%)	7/327 (2%)	16,83 [7,97; 35,52]	NNH = 2 [2; 3]	S
Biegunka	59/322 (18%)	29/327 (9%)	2,07 [1,36; 3,14]	NNH = 10 [6; 23]	S
Hipokaliemia	32/322 (10%)	15/327 (5%)	2,17 [1,20; 3,92]	NNH = 18 [10; 72]	S
Hipomagnezemia	20/322 (6%)	1/327 (<1%)	20,31 [2,74; 150,45]	NNH = 16 [11; 31]	S
Zmęczenie	30/322 (9%)	10/327 (3%)	3,05 [1,51; 6,13]	NNH = 15 [10; 38]	S
Zapalenie błony śluzowej ^a	28/322 (9%)	2/327 (<1%)	14,22 [3,42; 59,19]	NNH = 12 [8; 20]	S
Zanokcica ^a	11/322 (3%)	0/327 (0%)	23,36 [1,38; 394,69]	NNH = 29 [18; 73]	S
Zatorowość płucna	9/322 (3%)	5/327 (2%)	1,83 [0,62; 5,40]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]	S
Neutropenia	136/322 (42%)	134/327 (41%)	1,03 [0,86; 1,24]	RD = 0,01 [-0,06; 0,09]	S
Gorączka neutropeniczna	8/322 (2%)	7/327 (2%)	1,16 [0,43; 3,16]	RD = 0,00 [-0,02; 0,03]	S
Objawy neurologiczne	52/322 (16%)	51/327 (16%)	1,04 [0,73; 1,48]	RD = 0,01 [-0,05; 0,06]	S
Reakcja w miejscu podania ^a	2/322 (<1%)	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	S

a) Brak AE w stopniu 4.

6.3. Wpływ mutacji w genach z rodziny RAS i w genie BRAF na wyniki analizy skuteczności

Na podstawie wyników badania PRIME przeprowadzono ocenę skuteczności PMAB + FOLFOX-4 względem FOLFOX-4 w zależności od statusu genów z rodziny RAS (tj. KRAS i NRAS) oraz genu BRAF (Aneks, Tabela 44).

PFS i OS oceniano w analizie pierwotnej, tj. w czasie gdy ponad 50% pacjentów z niezmutowaną formą genu KRAS w eksonie 2 zmarło, bez względu na przyczynę zgonu. Dodatkowo dokonano analizy przedłużonej dla OS, w czasie gdy zmarło ponad 80% pacjentów.

Wykazano, iż PMAB +FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 powoduje istotne statystycznie wydłużenie:

- PFS (w analizie pierwotnej) w przypadku:
 - braku mutacji w KRAS (ekson 2),
 - braku mutacji RAS,
 - braku mutacji genów RAS i BRAF,
- OS (w analizie pierwotnej) w przypadku:
 - braku mutacji RAS,
 - braku mutacji genów RAS i BRAF,
- OS (w analizie przedłużonej) w przypadku:

- braku mutacji w KRAS (ekson 2),
- braku mutacji RAS (Tabela 33).

Dodanie PMAB do terapii FOLFOX-4, w porównaniu z leczeniem z zastosowaniem tylko FOLFOX-4, skutkowało istotnym statystycznie skróceniem:

- PFS (w analizie pierwotnej) w przypadku:
 - mutacji w KRAS (ekson 2),
 - mutacji RAS,
 - mutacji BRAF lub RAS,
- OS (w analizie pierwotnej i przedłużonej) w przypadku:
 - mutacji RAS (Tabela 33).

Tabela 33.
Skuteczność PMAB + FOLFOX-4 względem FOLFOX-4 w zależności od obecności mutacji w genach RAS i BRAF

Populacja	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		HR [95%CI]
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	
PFS (analiza pierwotna)					
Brak mutacji w KRAS (ekson 2)	325	9,6 mies. [9,2; 11,1]	331	8,0 mies. [7,5; 9,3]	0,80 [0,66; 0,97]
Brak mutacji RAS	259	10,1 mies. [9,3; 12,0]	253	7,9 mies. [7,2; 9,3]	0,72 [0,58; 0,90]
Brak mutacji RAS i BRAF	228	10,8 mies. [9,4; 12,4]	218	9,2 mies. [7,4; 9,6]	0,68 [0,54; 0,87]
Mutacja KRAS (ekson 2)	221	7,3 mies. [6,3; 8,0]	219	8,8 mies. [7,7; 9,4]	1,29 [1,04; 1,62]
Mutacje RAS	272	7,3 mies. [6,3; 7,9]	276	8,7 mies. [7,6; 9,4]	1,31 [1,07; 1,60]
Mutacja BRAF lub RAS	296	7,3 mies. [6,3; 7,7]	305	8,0 mies. [7,5; 9,0]	1,24 [1,02; 1,49]
Brak mutacji KRAS (ekson 2), inne mutacje RAS	51	7,3 mies. [5,3; 9,2]	57	8,0 mies. [6,4; 11,3]	1,28 [0,79; 2,07]
Brak mutacji RAS, mutacja BRAF	24	6,1 mies. [3,7; 10,7]	29	5,4 mies. [3,3; 6,2]	0,58 [0,29; 1,15]
Brak mutacji KRAS (ekson 2), inne mutacje RAS lub BRAF	75	6,7 mies. [5,3; 8,2]	86	7,3 mies. [5,7; 8,0]	1,05 [0,73; 1,52]
OS (analiza pierwotna)					
Brak mutacji KRAS (ekson 2)	325	23,9 mies. [20,3; 28,3]	331	19,7 mies. [17,6; 22,6]	0,83 [0,67; 1,02]
Brak mutacji RAS	259	26,0 mies. [21,7; 30,4]	253	20,2 mies. [17,7; 23,1]	0,78 [0,62; 0,99]
Brak mutacji RAS i BRAF	228	28,3 mies. [23,7; nie oszacowano]	218	20,9 mies. [18,4; 23,8]	0,74 [0,57; 0,96]
Mutacja KRAS (ekson 2)	221	15,5 mies. [13,1; 17,6]	219	19,3 mies. [16,5; 21,8]	1,24 [0,98; 1,57]
Mutacje RAS	272	15,6 mies. [13,4; 17,9]	276	19,2 mies. [16,7; 21,8]	1,25 [1,02; 1,55]
Mutacja BRAF lub RAS	296	15,3 mies. [12,7; 17,6]	305	18,0 mies. [15,9; 20,8]	1,21 [0,99; 1,47]
Brak mutacji KRAS (ekson 2), inne mutacje RAS	51	17,1 mies. [10,8; 19,4]	57	18,3 mies. [13,0; 23,2]	1,29 [0,79; 2,10]
Brak mutacji RAS, mutacja BRAF	24	10,5 mies. [6,4; 18,9]	29	9,2 mies. [8,0; 15,7]	0,90 [0,46; 1,76]
Brak mutacji KRAS (ekson 2), inne mutacje RAS lub BRAF	75	14,5 mies. [10,4; 18,5]	86	15,8 mies. [11,9; 18,8]	1,14 [0,78; 1,66]

Populacja	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		HR [95%CI]
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	
OS (analiza przedłużona)					
Brak mutacji KRAS (ekson 2)	325	23,8 mies. [20,0; 27,7]	331	19,4 mies. [17,4; 22,6]	0,83 [0,70; 0,98]
Brak mutacji RAS	259	25,8 mies. [21,7; 29,7]	253	20,2 mies. [17,6; 23,6]	0,77 [0,64; 0,94]
Mutacja KRAS (ekson 2)	221	15,5 mies. [13,1; 17,6]	219	19,2 mies. [16,2; 21,5]	1,16 [0,94; 1,41]
Mutacje RAS	272	15,5 mies. [13,4; 17,9]	276	18,7 mies. [16,5; 21,5]	1,21 [1,01; 1,45]
Brak mutacji KRAS (ekson 2), inne mutacje RAS	51	17,1 mies. [10,8; 19,4]	57	17,8 mies. [13,0; 23,2]	1,39 [0,91; 2,13]

PFS i OS oceniano w analizie pierwotnej, tj. w czasie gdy ponad 50% pacjentów z niezmutowaną formą genu KRAS w eksonie 2 z jakiegokolwiek powodu zmarło. Dodatkowo dokonano analizy przedłużonej OS dla osób ze zmutowanym i niezmutowanym genem KRAS w eksonie 2, w czasie gdy ponad 80% pacjentów zmarło z jakiegokolwiek powodu

HR < 1 – przewaga PMAB + FOLFOX-4; HR > 1 – przewaga FOLFOX-4

7. EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTA PMAB W I LINII LECZENIA mCRC

Dane dotyczące efektywności rzeczywistej PMAB pochodzą retrospektywnej analizy obejmującej 67 pacjentów z mCRC leczonych PMAB w jednym z hiszpańskich ośrodków onkologicznych (Lopez Lopez 2011). W badanej grupie 55% chorych stosowało PMAB w ramach terapii I linii. Dane na temat charakterystyki próby oraz przebiegu terapii pochodziły z dokumentacji medycznej. Podstawowe informacje na temat badania przedstawiono poniżej (Tabela 34). [112]

Tabela 34.
Charakterystyki pacjentów włączonych do retrospektywnego badania Lopez Lopez 2011 [112]

Cecha	Opis		
Liczba włączonych pacjentów	67 osób leczonych w latach 2007–2010		
Status genu KRAS	Typ dziki n = 48 (72%)	Typ zmutowany n = 2 (3%)	Nieznany n = 17 (25%)
Wiek pacjentów	Mediana 63 lata (zakres 31–77)		
Odsetek kobiet	33%		
Status sprawności ECOG	ECOG 0–1: 90% chorych		ECOG 2: 10% chorych
Linie leczenia PMAB + chemioterapia (mediana liczby cykli)	I linia: 55% chorych (11 cykli)	II linia: 34% chorych (9 cykli)	III lub kolejna linia: 11% chorych (3 cykle)
Najczęściej stosowana chemioterapia	FOLFOX/XELOX (64%), irynotekan (27%), FOLFIRI/XELIRI (3%), fluorouracyl/kapecytabina (1,5%)		
Monoterapia PMAB	4,5% pacjentów		
Follow-up (mediana)	Od momentu rozpoczęcia terapii PMAB wynosiła 10 mies. (0,6 mies. – 45 mies.)		

Badana próba obejmowała 67 chorych, przy czym skuteczność PMAB oceniano wyłącznie w populacji z brakiem mutacji genu KRAS (48 pacjentów), w której mediana PFS wynosiła 12 mies., mediana OS 26 mies., a odpowiedź ogólną na leczenie odnotowano u 56,3% chorych. Z kolei w subpopulacji pacjentów z brakiem mutacji genu KRAS leczonych PMAB w ramach I linii mCRC mediana PFS wyniosła 15,5 mies., natomiast odsetek odpowiedzi częściowych na leczenie sięgał 74%. [112]

Toksyczność stopnia 3. i 4. występowała z porównywalną częstością, jak w badaniach klinicznych. Objawy trądzikopodobne lub toksyczne działanie na paznokcie odnotowano u 11,5% chorych, biegunkę stwierdzono u 11,7% pacjentów, natomiast inne AE u 21,3% chorych. Terapię przerwano u 8 osób (12,3%), w większości z powodu toksyczności.

Wyniki badania Lopez Lopez 2011 są generalnie spójne z rezultatami uzyskanymi w badaniach III fazy, co oznacza, że efektywność eksperymentalna PMAB wykazana w badaniach randomizowanych została również potwierdzona w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Tabela 35).

Tabela 35.
Porównanie efektywności klinicznej oraz efektywności rzeczywistej PMAB w mCRC

Punkt końcowy	Efektywność rzeczywista		Efektywność eksperymentalna
	mCRC ogółem	mCRC I linia	mCRC I linia
Populacja			
Schemat	PMAB + chemioterapia lub monoterapia PMAB	PMAB + chemioterapia lub monoterapia PMAB	(PMAB + FOLFOX-4)
Mediana PFS [95%CI] (mies.)	12,0 [6,0; 18,0]	15,5 [bd]	9,6 [9,2; 11,1]
Mediana OS [95%CI] (mies.)	26,0 [18,0; 34,0]	bd	23,9 [20,3; 28,3]
Częściowa odpowiedź na leczenie	bd	74% pacjentów	55% pacjentów
Objawy skórne	11,5% ^a	bd	36%
Biegunka	11,7%	bd	18%
Źródło danych	Lopez Lopez 2011 [112]		PRIME [94]

a) Objawy trądzikopodobne lub toksyczne działanie na paznokcie.

8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

8.1. Komunikaty i alerty

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania panitumumabu oraz schematu FOLFOX (a także jego składowych), opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (MHRA).

Panitumumab

Na stronach URPL i/lub MHRA odnaleziono komunikaty dla pracowników ochrony zdrowia:

- z 8 sierpnia 2013 roku, dotyczący istotności potwierdzenia statusu genów z rodziny RAS przed rozpoczęciem stosowania produktu Vectibix®. W komunikacie tym firma Amgen informuje, że stosowanie panitumumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na oksaliplatynie jest przeciwwskazane u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami z mutacją genu RAS (eksony 2, 3, 4 w KRAS i NRAS) oraz z nieznanym statusem tego genu. [113]
- z 27 czerwca 2012 roku, dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego Vectibix® (panitumumab) a występowaniem zagrażających życiu i śmiertelnych powikłań w postaci ciężkich reakcji skórnych, w tym martwiczego zapalenia powięzi. Podczas stosowania PMAB często raportowano występowanie reakcji skórnych w 3. stopniu nasilenia, obserwowano również 5 przypadków (w tym 3 śmiertelne) martwiczego zapalenia powięzi. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji skórnych zaleca się monitorowanie stanu pacjenta oraz podjęcie odpowiedniego leczenia; należy również rozważyć czasowe odstawienie lub przerwanie terapii PMAB. [114]
- z 2011 roku, dotyczący związku pomiędzy stosowaniem PMAB a występowaniem zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki. W komunikacie tym firma Amgen informuje, że po wprowadzeniu PMAB do obrotu zgłaszano rzadko występujące ciężkie przypadki zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki, które mogą prowadzić do trwałego upośledzenia wzroku. Po ich rozpoznaniu zaleca się czasowe odstawienie lub przerwanie stosowania PMAB, przy uwzględnieniu korzyści i ryzyka związanego z kontynuacją leczenia. [115, 116]
- z 2011 roku, dotyczący istotności potwierdzenia statusu genu KRAS przez rozpoczęciem stosowania produktu PMAB. W komunikacie tym firma Amgen informuje, że stosowanie panitumumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na oksaliplatynie jest przeciwwskazane u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami z mutacją genu KRAS oraz z nieznanym

statusem tego genu. U pacjentów ze zmutowanym genem KRAS otrzymujących PMAB w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX wykazano negatywny wpływ na przeżycie bez progresji choroby oraz przeżycie całkowite. [117, 118]

- z 2010 roku, dotyczący występowania reakcji nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych u pacjentów stosujących PMAB po wprowadzeniu go do obrotu. Niektóre z tych przypadków były śmiertelne. W związku z tym wprowadza się zmiany w Charakterystyce Produktu Leczniczego:
 - przeciwwskazaniem do stosowania PMAB jest stwierdzenie ciężkich lub zagrażających życiu reakcji nadwrażliwości na PMAB w wywiadzie,
 - ciężkie reakcje związane z infuzją mogą wystąpić nagle i są nieprzewidywalne. W przypadku ich wystąpienia należy przerwać podawanie PMAB. Z kolei u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi reakcjami związanymi z infuzją należy zmniejszyć szybkość podawania. Zgłaszano również reakcje nadwrażliwości występujące po upływie 24 godz. od infuzji. Należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia objawów opóźnionych reakcji nadwrażliwości. [119]

W 2013 roku CHMP (EMA) zaakceptował wprowadzenie zmian do charakterystyki produktu leczniczego Vectibix® (panitumumab), które dotyczyły:

- zmiany populacji docelowej na pacjentów z potwierdzonym dzikim typem genów z rodziny RAS,
- dodaniu przeciwwskazania do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX u pacjentów ze zmutowanym genem RAS,
- dodaniu ostrzeżeń o interakcjach leków. [120]

Odnaleziono również informacje o zmianach treści ulotki informacyjnej, zaaprobowanych przez FDA:

- w 2013 roku, które zawierały ostrzeżenia o możliwości wystąpienia reakcji skórnych i objawów toksyczności tkanek miękkich, [121]
- w 2012 roku, które zawierały ostrzeżenie o możliwości wystąpienia reakcji skórnych, śródmiąższowej choroby płuc oraz wzroście śmiertelności lub toksyczności podczas stosowania produktu Vectibix® w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z mutacją genów KRAS, w skojarzeniu z bewacuzymabem lub schematem IFL. Dodano również informację o możliwości wystąpienia immunogenności (powstawania przeciwciał przeciwko PMAB) w monoterapii oraz w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie lub oksaliplatynie, [122]
- w 2009 roku, które zawierały informację, że po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów występowały działania niepożądane w postaci obrzęku naczynioruchowego. [121]

PMAB znajduje się na liście leków znajdujących się pod szczególnym nadzorem, gdyż posiada warunkowe dopuszczenie do obrotu (EMA). [123]

Na stronie internetowej producenta leku (Amgen) odnaleziono dwa komunikaty przeznaczone dla pracowników ochrony zdrowia:

- z 27 sierpnia 2012 roku, w którym firma Amgen informuje, że PMAB nie może być stosowany u pacjentów z mutacją w genie KRAS lub o nieznanym statusie tego genu oraz ostrzega o możliwości wystąpienia toksyczności oraz nawet przypadków śmiertelnych podczas stosowania PMAB w skojarzeniu z chemioterapią; [124]
- zawierający informację o możliwości wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc podczas stosowania PMAB. [125]

Oksaliplatyna

W toku przeszukania odnaleziono informacje o zmianach treści ulotki informacyjnej, zaaprobowanych przez FDA:

- w 2013 roku, która zawierała informację o występowaniu działań niepożądanych u pacjentów stosujących produkt leczniczy Eloxatin (oksaliplatyna) w postaci reakcji nadwrażliwości. [126]
- w 2012 roku, która zawierała ostrzeżenia o możliwości wystąpienia reakcji alergicznych i konieczności przerwania terapii oraz możliwości wystąpienia zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS*). [127]
- w 2011 roku, która zawierała ostrzeżenie o możliwości wystąpienia reakcji alergicznych i RPLS, jak również informację o zastosowaniu u pacjentów z nieprawidłowym funkcjonowaniem nerek. [126]
- w 2009 roku, która zawierała informacje o działaniach niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Eloxatin (oksaliplatyna) po wprowadzeniu produktu na rynek, do których należą śródmiąższowa choroba płuc (raportowano przypadki śmiertelne) oraz przejściowa utrata wzroku (odwracalna po zaprzestaniu terapii). [128]

Dla fluorouracylu oraz folinianu wapnia nie odnaleziono żadnych alertów dotyczących bezpieczeństwa ich stosowania.

8.2. Dane dotyczące bezpieczeństwa PMAB, oparte o charakterystykę produktu leczniczego

W poniższym rozdziale zaprezentowano dane dotyczące bezpieczeństwa PMAB zawarte w ChPL dla preparatu Vectibix® (panitumumab). [77]

Należy unikać podawania leku Vectibix® w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą irynotekan, 5-FU (w bolusie) i leukoworynę (schemat IFL) ze względu na zwiększoną częstość występowania biegunek o ciężkiej postaci. Nie należy podawać PMAB w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz chemioterapią, ze względu na zwiększoną liczbę objawów toksyczności i zgonów. [77]

Poniżej zawarto analizę danych dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych dla PMAB i przyjmujących lek Vectibix® zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z chemioterapią (2588 pacjentów, Tabela 36). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcje skórne (93% chorych). U pacjentów przyjmujących lek Vectibix® w skojarzeniu z chemioterapią częściej występowały takie objawy toksyczności jak hipomagnezemia, biegunka i zapalenie jamy ustnej w porównaniu z pacjentami stosującymi PMAB w monoterapii. Te działania niepożądane rzadko prowadziły do przerwania terapii PMAB lub chemioterapii. [77]

Tabela 36.
Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych [77]

Zaburzenia	Działania niepożądane				
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do 1/100)	Rzadko (≥1/1000 do 1/10000)	Częstość nieznaną ^a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zanokcica	Wysypka krostkowa, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie mieszków włosowych, zakażenie miejscowe	Zakażenie oka, zakażenie powieki	x	x
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Leukopenia	x	x	x
Zaburzenia układu immunologicznego	x	Nadwrażliwość	x	Reakcja anafilaktyczna	x
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia, jadłowstręt, hipomagnezemia	Hipokalcemia, odwodnienie, hiperglikemia, hipofosfatemia	x	x	x
Zaburzenia psychiczne	Bezsенność	Niepokój	x	x	x
Zaburzenia układu nerwowego	x	Zawroty, ból głowy	x	x	x
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek	Zapalenie powiek, wzrost rzęs, nasilone łzawienie, przekrwienie gałki ocznej, zespół suchego oka, świąd oka, podrażnienie oka	Podrażnienie powiek, zapalenie rogówki	Wrzodziejące zapalenie rogówki	x
Zaburzenia serca	x	Częstoskurcz	Sinica	x	x
Zaburzenia naczyniowe	x	Zakrzepica żył głębokich, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry twarzy	x	x	x
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, kaszel	Zator tętnicy płucnej, krwawienie z nosa	Skurcz oskrzeli, suchość błony śluzowej nosa	x	Śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, wymioty, ból w jamie brzusznej, zapalenie jamy ustnej, zaparcia	Krwawienia z odbytu, suchość u ustach, niestrawność, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie warg, choroba refleksowa przełyku	Popękane usta	x	x
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka ^b , rumień, świąd, suchość skóry, pęknięcia skóry, trądzik, łysienie	Zespół dłoniowo-podeszwy, owrzodzenie skóry, strup, nadmierne owłosienie, łamliwość paznokci, zaburzenia w obrębie paznokci	Obrzęk naczynioruchowy, hirsutyzm, wrastające paznokcie, oddzielenie się płytki paznokciowej	Martwica skóry	x

Zaburzenia	Działania niepożądane				
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do 1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do 1/1000)	Częstość nieznana ^a
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Ból kończyn	x	x	x
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, gorączka, osłabienie, zapalenie błony śluzowej, obrzęk obwodowy	Ból w klatce piersiowej, ból, dreszcze	Reakcje związane z infuzją	x	x
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	Zmniejszenie stężenia magnezu we krwi	x	x	x

a) Częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

b) Wysypka: toksyczność skórna, łuszczenie się skóry, wysypka złuszcząca, wysypka grudowata, wysypka swędząca, wysypka rumieniowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamkowo-grudkowa, uszkodzenie skóry.

Reakcje skórne i objawy toksyczności tkanek miękkich

We wszystkich prowadzonych badaniach klinicznych, 90% pacjentów zgłaszało reakcje skórne po podaniu PMAB zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią. Reakcje te są farmakologicznym efektem działania inhibitorów receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów reakcji skórnej wynosiła 10 dni, a mediana czasu do ustąpienia objawów po ostatniej dawce PMAB wynosiła 28 dni. Do zdarzeń niepożądanych należały głównie wysypka i trądzikopodobne zapalenie skóry (nasilenie łagodne do umiarkowanego). Wysypki skórne dotyczyły głównie twarzy oraz górnej części klatki piersiowej. U 34% pacjentów stosujących PMAB w skojarzeniu z chemioterapią, zgłaszane reakcje były klasyfikowane jako ciężkie (stopnia 3. według skali NCI-CTC), a u <1% jako zagrażające życiu (stopnia 4. według skali NCI-CTC). W badaniach klinicznych obserwowano powikłania ciężkich reakcji skórnych objawiające się jako zakażenia, w tym posocznicza i martwicze zapalenie powięzi oraz ropnie miejscowe wymagające nacięcia i drenażu. W niektórych przypadkach powikłania te klasyfikowano także jako zagrażające życiu i kończyły się one zgonem. Przypadki wystąpienia martwicy skóry były zgłaszane po wprowadzeniu leku na rynek. W przypadku wystąpienia toksyczności skórnej lub tkanek miękkich, związanej z ciężkimi lub zagrażającymi życiu powikłaniami, zalecane jest przerwanie lub wstrzymanie podawania leku. [77]

Powikłania płucne

W przypadku pacjentów z rozpoznaniem lub obecnym w wywiadzie śródmiąższowym zapaleniem płuc lub zwłóknieniem płuc zaleca się dokładne rozważenie korzyści wynikających z terapii lekiem Vectibix® i ryzyka wystąpienia powikłań płucnych. Przypadki śródmiąższowej choroby płuc, w tym również śmiertelnej, były zgłaszane głównie w populacji japońskiej. Zaleca się natychmiastowe przerwanie terapii lekiem Vectibix® w momencie wystąpienia lub nasilenia objawów płucnych do czasu ich zdiagnozowania. W przypadku stwierdzenia choroby śródmiąższowej płuc preparat należy na stałe odstawić. [77]

Zaburzenia gospodarki elektrolitowej

U niektórych pacjentów zaobserwowano stopniowy spadek poziomu magnezu w surowicy krwi, prowadzący do ciężkiej hipomagnezacji (4. stopień). Towarzyszyła jej hipokalcemia i oba te zjawiska powinny być monitorowane okresowo wśród pacjentów aż do 8 tygodni po zakończeniu leczenia. [77]

Reakcje związane z infuzją

Podczas badań klinicznych reakcje związane z infuzją (występujące do 24 godzin) zgłaszano u 4% pacjentów, natomiast u <1% były to reakcje ciężkie (3. i 4. stopnia). Po wprowadzeniu leku na rynek również zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z infuzją, w tym sporadycznie spowodowanych nimi zgonów. Obserwowano pojawianie się reakcji nadwrażliwości występującej powyżej 24 godzin od infuzji, w tym jeden przypadek obrzęku naczynioruchowego zakończony zgonem. [77]

Zaburzenia żołądka i jelit oraz ostra niewydolność nerek

Z reguły biegunka u pacjentów leczonych produktem Vectibix® miała łagodny lub umiarkowany przebieg, jednakże jej ciężki przebieg (3. i 4. stopień) obserwowano u 17% pacjentów przyjmujących PMAB w skojarzeniu z chemioterapią i u 2% pacjentów przyjmujących jedynie PMAB. Obserwowano ostrą niewydolność nerek u pacjentów, u których wystąpiła ciężka biegunka i odwodnienie. [77]

Toksyczny wpływ na oko

Obserwowano rzadkie przypadki ciężkiego zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki. Jeśli w przypadku pojawienia się objawów wskazujących na zapalenie rogówki taka diagnoza zostanie potwierdzona, podawanie PMAB powinno zostać przerwane lub zaprzestane. Należy dokładnie przeprowadzić wywiad z pacjentem, ponieważ używanie soczewek kontaktowych także stanowi czynnik ryzyka wystąpienia zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki. U 0,2% – 0,7% pacjentów włączonych do badań klinicznych zaobserwowano wystąpienie innych niż ciężkie przypadków zapalenia rogówki. [77]

Pacjenci ze sprawnością stopnia 2 w skali ECOG

U pacjentów ze stopniem sprawności 2 w skali ECOG zaleca się ocenę stosunku korzyści do ryzyka. Dodatni wynik oceny stosunku korzyści do ryzyka nie został udokumentowany w tej grupie pacjentów. [77]

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano różnic związanych z bezpieczeństwem stosowania i skutecznością produktu Vectibix® w monoterapii u pacjentów >65 lat. W grupie tej zgłaszano jednak więcej ciężkich działań

niepożądanych po zastosowaniu PMAB w skojarzeniu z chemioterapią niż w przypadku samej chemioterapii (odpowiednio 52% i 37% dla FOLFOX i 45% i 37% dla FOLFIRI). [77]

9. WNIOSKI

Panitumumab stosowany w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX-4 jest skutecznym lekiem w terapii I linii mCRC u dorosłych pacjentów z brakiem mutacji w obrębie genów z rodziny RAS.

W populacji bez mutacji w obrębie genów z rodziny RAS dodanie PMAB do terapii FOLFOX-4 przyczyniało się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji, a także przeżycia całkowitego ocenianego zarówno w analizie pierwotnej (w momencie zgonu >50% pacjentów), a także w analizie późniejszej (w momencie zgonu >80% chorych).

W populacji pacjentów, u których nie stwierdzono mutacji w genie KRAS, PMAB zwiększał odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz wydłużał przeżycie wolne od progresji, w tym przeżycie wolne od progresji skorygowane jakością życia. Ponadto w pierwotnej analizie zaobserwowano nieistotny statystycznie trend sugerujący korzystny wpływ PMAB na przeżycie całkowite. W późniejszej analizie, przeprowadzonej w momencie zgonu ponad 80% pacjentów, różnica pomiędzy PMAB + FOLFOX-4 względem FOLFOX-4 odnośnie przeżycia całkowitego okazała się istotna statystycznie.

Dodanie panitumumabu do chemioterapii nie wpływało na obniżenie jakości życia chorych. Ponadto, ocena przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji, skorygowanych o ocenę jakości życia, wykazała istotną statystycznie przewagę schematu panitumumab + FOLFOX-4 nad FOLFOX-4.

Panitumumab jest lekiem, który ma typowy dla terapii anti-EGFR profil bezpieczeństwa. Dodanie PMAB do schematu FOLFOX-4, w porównaniu ze schematem FOLFOX-4 zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem, objawów skórnych, biegunki, hipomagnezemii i hipokaliemii w stopniu 3. i 4. wg CTC AE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Na podstawie poszerzonej analizy bezpieczeństwa stwierdzono, że większość pacjentów (≥90%) stosujących PMAB doświadcza działań niepożądanych obejmujących reakcje skórne. Ponadto, stosowanie PMAB w stopniu rzadkim wiązało się także z wystąpieniem m.in. wrzodziejącego zapalenia rogówki, śródmiąższowego zapalenia płuc, obrzęku naczynioruchowego lub reakcji związanych z infuzją.

Wyniki analizy poprzez wyselekcjonowanie chorych z brakiem mutacji w genach RAS, którzy mają największe szanse odpowiedzi na leczenie stały się przyczyną zmiany rejestracyjnej wskazania terapeutycznego dla PMAB (Vectibix).

10. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 5 opracowań wtórnych dedykowanych ocenie skuteczności i bezpieczeństwa PMAB i FOLFOX w I linii leczenia raka jelita grubego z przerzutami. Żadne z opracowań wtórnych nie odpowiada w pełni na pytanie kliniczne (PICO) będące przedmiotem niniejszej analizy. Zestawienie odnalezionych prac prezentuje Tabela 37.

Tabela 37.
Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych

Autor	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski
Amuamuta 2013 [129]	Systematyczny przegląd badań RCT dotyczących stosowania przeciwciał anty-EGFR (cetuksymab i PMAB) w leczeniu mCRC.	PubMed, Medline, Google (od 2001) Analiza jakościowa	Cetuksymab i PMAB ± chemioterapia	6 (1760 ^a)	PMAB i cetuksymab zapewniają znaczącą korzyść w leczeniu mCRC zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z chemioterapią. Skuteczność jest ograniczona do pacjentów z dzikim typem genu KRAS.
Ibrahim 2011 [130]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa PMAB w leczeniu mCRC u pacjentów z dzikim typem genu KRAS.	PubMed, EMBASE, Cochrane Library (CENTRAL, DSR, DARE), abstrakty głównych konferencji onkologicznych (listopad 2010) Metaanaliza	FOLFOX4 + PMAB vs FOLFOX4 CAPOX/Iri-CHT + PMAB + bewacyzumab vs CAPOX/Iri-CHT + bewacyzumab	2 RCT ^b (1175)	Nie wykazano istotnych korzyści związanych ze stosowaniem PMAB w I linii leczenia mCRC. Profil bezpieczeństwa PMAB był zbliżony do porównywanych opcji terapeutycznych.
Loupakis 2012 [131]	Ocena wpływu dodania przeciwciała monoklonalnego anty-EGFR do chemioterapii w I linii leczenia mCRC na PFS i OS.	Medline (PubMed), ASCO, ESMO, materiały konferencyjne towarzystw naukowych ASCO, ESMO, ASCO-Gastrointestinal Symposium, ESMO, ECCO (listopad 2010) Metaanaliza	FOLFIRI + cetuksymab vs FOLFIRI FOLFOX + cetuksymab vs FOLFOX FOLFOX + PMAB vs FOLFOX XELOX/FOLFOX + cetuksymab vs XELOX/FOLFOX FLOX + cetuksymab vs FLOX FOLFOX + bewacyzumab + PMAB vs FOLFOX FOLFIRI + bewacyzumab + PMAB vs FOLFIRI XELOX + bewacyzumab + cetuksymab vs XELOX XELOX + cetuksymab vs XELOX	8 RCT (6609)	Dodanie przeciwciała monoklonalnego anty-EGFR do chemioterapii w I linii leczenia mCRC wpływa na poprawę odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z dzikim typem genu KRAS, co przekłada się na wydłużenie PFS. Chemioterapia oparta na irynotekanie wydaje się być najlepszym wyborem.
Petrelli 2011 [132]	Ocena skuteczności cetuksymabu i PMAB w terapii mCRC u pacjentów z dzikim typem genu KRAS.	PubMed, ASCO (sierpień 2010) Metaanaliza	BSC + cetuksymab vs BSC BSC + PMAB vs BSC FOLFOX + PMAB vs FOLFOX FOLFIRI + PMAB vs FOLFIRI FOLFIRI + cetuksymab vs FOLFIRI FOLFOX + cetuksymab vs FOLFOX 5-FU/CAPOX + cetuksymab vs 5-FU/CAPOX	7 RCT (6395/3254 wt KRAS)	Dodanie przeciwciała anty-EGFR do standardowej terapii przeciwnowotworowej istotnie statystycznie wpływa na wydłużenie przeżycia całkowitego oraz poprawę odpowiedzi na leczenie u pacjentów z dzikim typem genu KRAS. Wpływ cetuksymabu i PMAB na odpowiedź na leczenie i PFS był większy w przypadku pacjentów leczonych w ≥II linii w porównaniu z I linią leczenia. Tyko rezultaty uzyskane dla PMAB są istotne statystycznie.

Autor	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski
Zhou 2012 [133]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii złożonej z chemioterapii opartej na oksaliplatynie w skojarzeniu z PMAB lub Cet w I linii leczenia mCRC u pacjentów z KRAS wt.	Medline, EMBASE, Cochrane Library, ASCO, ESMO (czerwiec 2012) Metaanaliza	FOLFOX/XELOX + cetuksymab vs FOLFOX/XELOX FLOX + cetuksymab vs FLOX FOLFOX4 + cetuksymab vs FOLFOX4 FOLFOX4 + PMAB vs FOLFOX4	4 RCT (1270 ^c)	Dodanie cetuksymabu lub PMAB do chemioterapii opartej na oksaliplatynie w I linii leczenia mCRC u pacjentów z dzikim typem genu KRAS nie wpływa na wydłużenie przeżycia chorych oraz na poprawę odpowiedzi na leczenie.

Iri – irynotekan; 5-FU – fluorouracyl; wt – typ dziki;

a) Liczebność pacjentów podano dla 5 badań.

b) W publikacji uwzględniono jeszcze dwa badania, z których jedno dotyczyło II linii leczenia, a drugie terapii ratunkowej.

c) W opracowaniu uwzględniono 4 RCT, w których udział wzięło 1758 pacjentów, jednak do metaanalizy włączono 1270.

11. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej opartej na badaniu PRIME:

1. Brak stratyfikacji ze względu na KRAS, jednak z przeprowadzeniem prospektywnej analizy ze względu na status KRAS.
2. Pierwotna ocena wyników dla mutacji lub jej braku tylko w genie KRAS, dodatkowe prospektywno-retrospektywne analizy dotyczące innych mutacji w rodzinie genów RAS oraz BRAF przeprowadzone zostały po zakończeniu badania.

12. DYSKUSJA

Analiza kliniczna dotyczyła oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa PMAB (Vectibix®) stosowanego w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX w terapii I linii mCRC u pacjentów z genami z rodziny RAS bez mutacji (typ dziki genów KRAS i NRAS). Przedmiotem oceny było podanie PMAB na cykl chemioterapii w sposób zgodny ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. dawce 6 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej raz na dwa tygodnie. Wyboru komparatorów dokonano w oparciu o przeprowadzoną uprzednio analizę problemu decyzyjnego, która wykazała, że w populacji pacjentów z mCRC w I linii leczenia odpowiednim komparatorem jest chemioterapia FOLFOX.

PMAB jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2, które wykazuje duże powinowactwo do ludzkiego białka EGFR. Wskutek przywiązania PMAB do EGFR wzrost komórek nabłonkowych zostaje zahamowany. [77] Istnieją doniesienia wykazujące, że odpowiedź kliniczna na stosowanie leczenia PMAB (przeciwciałem anty-EGFR) jest taka sama wśród osób z wysoką ekspresją oraz wśród osób z brakiem ekspresji EGFR na powierzchni guza. EGFR nie jest więc czynnikiem predykcyjnym do wprowadzania terapii PMAB. [71, 73, 74]. Badania kliniczne panitumumabu w skojarzeniu z chemioterapią były prowadzone u chorych niezależnie od ekspresji EGFR. Przyczyny braku związku między ekspresją EGFR a odpowiedzią na leczenie anty-EGFR nie zostało jak dotąd poznane. [71, 73, 74] Stosowanie PMAB nie powinno być zatem ograniczane do pacjentów z ekspresją EGFR, ponieważ może on skutecznie działać niezależnie od ekspresji EGFR.

Zgodnie z wytycznymi AOTM [91] analizę poprzedzono systematycznym przeglądem literatury, co pozwoliło na identyfikację jednego badania RCT (PRIME), porównującego PMAB w skojarzeniu z FOLFOX-4 względem samego schematu FOLFOX-4 w I linii leczenia mCRC. Do badania PRIME rekrutowano pacjentów niezależnie od statusu genu KRAS. Badanie na obecność mutacji w tym genie przeprowadzono po randomizacji (u 7,4% osób status genu KRAS był nieznan i nie zostali oni włączeni do dalszej analizy), przy czym analiza ze względu na status KRAS była zaplanowana *a priori*.

W analizie klinicznej opartej na wynikach badania PRIME wykazano, że w populacji bez mutacji w genie KRAS dodanie PMAB wydłużyło medianę PFS z 8,0 mies. w przypadku stosowania schematu FOLFOX-4 do 9,6 mies. podczas podawania PMAB w skojarzeniu ze schematem FOLFOX-4 (HR = 0,80; p = 0,02). Ponadto w grupie leczonej PMAB wyższy był odsetek pacjentów uzyskujących częściową odpowiedź na leczenie. PFS oraz odpowiedź na leczenie należą do zastępczych punktów końcowych (tzw. surogaty), jednakże istnieje dobrze udokumentowany związek pomiędzy poprawą PFS, odpowiedzią na leczenie a poprawą przeżycia całkowitego. [134–137]

W analizie pierwotnej w populacji KRAS bez mutacji (w momencie zgonu >50% pacjentów) mediana przeżycia całkowitego była wyższa w ramieniu PMAB w porównaniu z grupą kontrolną (23,9 mies.

vs 19,7 mies.), przy czym różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej, co jednak może być związane z kilkoma czynnikami zakłócającymi. Pierwszy z nich dotyczy różnic w schematach leczenia stosowanych w II linii leczenia, tj. po progresji choroby. W grupie PMAB odsetek pacjentów otrzymujących terapię anti-EGFR wynosił zaledwie 8%, podczas gdy w ramieniu kontrolnym ponad 17%. Należy przy tym zwrócić uwagę, że o ile powyższy czynnik nie wpływa na PFS i odpowiedź na leczenie, o tyle w sposób znaczący może oddziaływać na długość przeżycia całkowitego.

Drugim czynnikiem, który może tłumaczyć brak istotnych statystycznie różnic odnośnie przeżycia całkowitego pomiędzy PMAB + FOLFOX-4 a FOLFOX-4 w populacji KRAS w analizie pierwotnej, jest zbyt krótki okres obserwacji. Analiza uzupełniająca przeprowadzona w dłuższym horyzoncie czasowym (w momencie zgonu >80% chorych) wykazała przewagę PMAB + FOLFOX-4 względem FOLFOX-4 odnośnie przeżycia całkowitego zarówno w populacji z bez mutacji KRAS, jak również w populacji bez mutacji RAS.

Zdefiniowana prospektywnie, a przeprowadzona retrospektywnie analiza badania PRIME udowodniła nie tylko heterogenność populacji z rakiem jelita grubego z przerzutami, ale również wykazała, że korzyści ze stosowania PMAB wyrażone zarówno czasem do progresji, jak i całkowitym przeżyciem odnoszą pacjenci, u których nie stwierdza się mutacji w żadnym z genów w rodziny RAS. W populacji z formą genu KRAS bez mutacji u niewielkiego odsetka pacjentów stwierdzono obecność mutacji w genie NRAS, i dodatkowych eksonach genu KRAS, która predysponowała do gorszej odpowiedzi na leczenie. Tymczasem analiza przeprowadzona w populacji z genami w RAS (KRAS, NRAS) bez mutacji wykazała istotną statystycznie korzyść z dodania PMAB do FOLFOX-4 zarówno pod względem PFS, jak również przeżycia całkowitego.

Badanie PRIME, dzięki zróżnicowanej pod względem genotypu próby docelowej, pozwoliło nie tylko na wykazanie skuteczności stosowania PMAB w I linii mCRC, ale także na wyodrębnienie subpopulacji odnoszących największe korzyści z leczenia PMAB, a także podgrup, u których stosowanie tej formy terapii jest przeciwwskazane. Okazało się bowiem, że dodanie PMAB do FOLFOX-4 u pacjentów z mutacją w obrębie genów z rodziny RAS (tj. KRAS lub NRAS) prowadziło do istotnego statystycznie skrócenia PFS i OS. [75] W konsekwencji doprowadziło to do zmiany wskazania rejestracyjnego dla PMAB, które aktualnie obejmuje wyłącznie pacjentów genami z rodziny RAS bez mutacji, [77] a nie jak to wcześniej było, tylko formą genu KRAS bez mutacji. [78]

Panitumumab jest lekiem, który ma typowy dla terapii anti-EGFR profil bezpieczeństwa. [94, 138] Najczęstszym działaniem niepożądanym, typowym dla PMAB, są reakcje skórne, których ryzyko było znamienne statystycznie wyższe w grupie PMAB (36% vs 2%, RR = 16,83, wartość $p < 0,0001$). Zgodnie z aktualną praktyką medyczną, reakcje skórne wywołane stosowaniem PMAB są skutecznie leczone. [139] Należy jednak też wspomnieć, iż prawdopodobnie wystąpienie zmian skórnych pozytywnie koreluje ze skutecznością leczenia anti-EGFR. [140] Innymi działaniami niepożądanymi istotnie statystycznie częściej występującymi u osób stosujących PMAB w porównaniu z grupą kontrolną były biegunki, zmęczenie, zanokcica czy zapalenie błon śluzowych, a także hipokaliemia

i hipomagnezemia. Warto zauważyć, że przeprowadzona dodatkowa analiza u pacjentów z i bez hipomagnezemią wykazała, że u pacjentów z hipomagnezemią stosujących PMAB + FOLFOX-4, w porównaniu z pacjentami z hipomagnezemią, którzy otrzymywali FOLFOX-4, przeżycie całkowite było istotnie statystycznie dłuższe. [97]

Analizę bezpieczeństwa panitumumabu uzupełniono także o wyniki z innych źródeł. Doniesienia opublikowane na stronach EMA, FDA czy MHRA wskazują, że stosowanie PMAB zwiększa ryzyko wystąpienia reakcji skórnych, wrzodziejącego zapalenia rogówki, ciężkich reakcji związanych z infuzją oraz śródmiąższowej choroby płuc. Odnotowano także wyższą śmiertelność u pacjentów stosujących PMAB w skojarzeniu z bewacuzymabem lub schematem IFL, w wyniku czego stosowanie PMAB z tymi terapiami jest przeciwwskazane.

Skuteczność kliniczna PMAB wykazana w badaniu PRIME została również potwierdzona w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W retrospektywnej analizie danych uzyskanych z jednego z hiszpańskich szpitali (Lopez Lopez 2011) wykazano, że u pacjentów stosujących PMAB w I linii leczenia mCRC PFS wynosił 15,5 mies., a więc nawet nieco więcej niż obserwowano to w ramach badania RCT (9,6 mies.). Profil bezpieczeństwa PMAB nie różnił się od tego określonego w randomizowanych badaniach klinicznych. [112]

Uzyskane w niniejszej analizie rezultaty są zgodne z aktualną wiedzą medyczną oraz licznymi doniesieniami wtórnymi, w tym w szczególności z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej. [29, 57, 60–63] Zidentyfikowano również 5 przeglądów systematycznych dotyczących przeciwciał anti-EGFR, tj. CET oraz PMAB, przy czym żaden z nich nie odpowiada w pełni na pytanie kliniczne (PICO) będące przedmiotem niniejszej analizy. W trzech pracach wykazano, że dodanie anti-EGFR do aktualnie stosowanej terapii (standardowa chemioterapia lub BSC) u pacjentów z mCRC niezależnie od linii leczenia zwiększa odsetek odpowiedzi ogólnych na leczenie oraz wydłuża PFS. Tylko w dwóch pracach oceniano terapię anti-EGFR w I linii leczenia mCRC, w żadnym nie wykazując korzyści ze stosowania tej formy leczenia.

W metaanalizie Ibrahim 2011, oprócz badania PRIME, włączono również pracę, której celem była ocena PMAB w terapii dodanej do BEV i chemioterapii opartej na oksaliplatynie (badanie 1) lub irynotekanie (badanie 2). Jednakże uzyskane w metaanalizie wyniki są obarczone błędem systematycznym wynikającym ze znacznej heterogeniczności włączonych badań ($I^2 = 83\%$). [130] O ile w badaniu PRIME dodanie PMAB do FOLFOX-4 przyczyniało się do wydłużenia PFS, o tyle dodanie PMAB do BEV i chemioterapii związane było z pogorszeniem rokowania. [141] Należy również wspomnieć, że zgodnie z ChPL dla preparatu Vectibix® nie powinno się łączyć PMAB z BEV ze względu na zwiększone ryzyko toksyczności i zgonu. [77] Oznacza to, że wnioski wynikające z pracy Ibrahim 2011 nie odzwierciedlają warunków, w jakich w praktyce stosowany jest PMAB w I linii mCRC.

W innym przeglądzie systematycznym (Zhou 2012) również raportowano brak korzyści z dodania anti-EGFR do chemioterapii w I linii mCRC, przy czym do metaanalizy włączono 3 badania dla CET

i jedno dla PMAB, heterogeniczne zarówno pod względem stosowanych schematów chemioterapii (FOLFOX, XELOX, FLOX), jak również uzyskanymi wynikami. Istotnie statystycznie wydłużenie PFS uzyskano w dwóch badaniach, dodając anti-EGFR (PMAB, CET) do FOLFOX-4. Natomiast w dwóch pozostałych badaniach, w których CET stosowano łącznie z innymi schematami (XELOX/FOLFOX, FLOX), nie wykazano istotnych statystycznie różnic. [133] Oznacza to, że kumulacja wyników wszystkich 4 badań dotyczących anti-EGFR w obrębie jednej metaanalizy, ze względu na ich heterogeniczność, jest nieuprawniona i prowadzi do błędnych wniosków.

Podsumowując, PMAB dodany do schematu FOLFOX-4 w porównaniu z samym schematem FOLFOX-4 wykazuje wysoką skuteczność kliniczną w populacji pacjentów z mCRC bez mutacji w obrębie genów RAS. Należy także wspomnieć, iż panitumumab jest dostępny w Polsce bezpłatnie dla \geq III linii leczenia mCRC w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”. [79] Pacjenci stosujący \geq III linię leczenia mCRC są zazwyczaj w gorszym stanie zdrowia niż pacjenci rozpoczynający terapię mCRC (I linia), zatem profil bezpieczeństwa panitumumabu będzie dla rozpoczynających terapię mCRC tym bardziej akceptowalny, a potencjalne korzyści większe.

13. OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 R.

Tabela 38.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 5.1	str. 45
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	Rozdz. 2	str. 13–28
2. opis technologii opcjonalnych	Rozdz. 3	str. 29–38
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 5.1	str. 45
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 4.2.1	str. 39–40
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 10	str. 70–72
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
1. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 4.2	str. 39–40
2. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 4.2 Rozdz. 3.1	str. 39–40 str. 29–31
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 4.2	str. 39–40
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 5	str. 45–47
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks rozdz. 17.1	str. 91–97
4. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 5.1	str. 45
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks rozdz. 17.3	str. 98–100
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 6 Aneks rozdz. 17.4.2, 17.4.3, 17.5	str. 48–59 str. 101–104
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 8.1	str. 62–64
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy	Nie dotyczy

14. BIBLIOGRAFIA

2. Mirczak A, Tobiasz-Adamczyk B, Brzyski P, i in. Porównanie jakości życia pacjentów w wieku co najmniej 65 lat oraz grupy chorych poniżej 64. roku życia po operacyjnym leczeniu raka jelita grubego. *Gerontologia Polska*. 2012; 20(1):28–37.
3. Europacoln Polska. Rak jelita grubego. <http://www.europacoln.pl/?rak-jelita-grubego,3> (28.8.2013).
4. Nowacki M. Rak jelita grubego. http://www.puo.pl/pdf/rak_jelita_grubego.pdf.
5. AOTM. Rekomendacja nr 58/2011 Prezesa AOTM w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej panitumumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-73-2011-panitumumab/R_58_2011_Panitumomab.pdf.
6. Light Sciences Oncology. Metastatic Colorectal Cancer (MCRC). <http://www.lsoncology.com/mcrc> (4.9.2013).
7. Przychodnia Internetowa PRZYCHODNIA.PL Leczenie raka jelita grubego - Pokonać raka -. <http://www.przychodnia.pl/rbt/index41.php3?d=6&t=41&p1=3> (5.9.2013).
8. GLOBOCAN 2008. Colorectal Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. Summary. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/colorectal.asp>.
9. Potemski P. Epidemiologia, badania przesiewowe i klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka jelita grubego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2011; 6(6):283–289.
10. Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://epid.coi.waw.pl/krn>.
11. Tuchowska P, Worach-Kardias H, Marcinkowski J. Najczęstsze nowotwory złośliwe w Polsce – główne czynniki ryzyka i możliwości optymalizacji działań profilaktycznych. *Problemy Higieny i Epidemiologii*. 2013; 94(2):166–171.
12. Wysoki W, Stasik Z, Mituś J, i in. „Glasgow Prognostic Score” w ocenie rokowania chorych na raka jelita grubego. *Diagnostyka laboratoryjna*. 2010; 46:63–69.
13. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku.
14. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego-Państwowy Zakład Higieny. Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania 2012. http://www.pzh.gov.pl/page/fileadmin/user_upload/statystyka/Raport_stanu_zdrowia_2012.pdf.
15. Thames Cancer Registry. Cancer in South East England 2011. http://www.thames-cancer-reg.org.uk/informat/pubs/2011_tcr_report.pdf.
16. Epidemiology of malignant tumors in the Czech Republic. <http://www.svod.cz/?sec=aktuality&lang=en>.
17. Cancer incidence in the Slovak Republic 2007. http://www.nczisk.sk/Documents/publikacie/analyticke/incidencia_zhubnych_nadorov_2007.pdf.
18. National Cancer Registry Ireland. Colorectal Cancer Incidence. <http://www.ncri.ie/sites/ncri/files/pubs/ColorectalCancerIncidenceMortalityTreatmentandSurvivalinIreland1994-2010.pdf>.
19. Onkoloski institut Ljubljana, reister raka RS. Cancer in Slovenia 2009. http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenty/RRS/LP_2009.pdf.
20. Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine No 14. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_14/PDF_E/23-24-ob.pdf.
21. Hellinger MD, Santiago CA. Reoperation for Recurrent Colorectal Cancer. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2006; 19(4):228–236.
22. Bernstein TE, Endreseth BH, Romundstad P, i in. Improved local control of rectal cancer reduces distant metastases. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2012; 14(10):e668–678.
23. Golan T, Urban D, Berger R, i in. Changing prognosis of metastatic colorectal adenocarcinoma: Differential improvement by age and tumor location. *Cancer*. 2013; 119(16):3084–3091.
24. Hackl C, Gerken M, Loss M, i in. A population-based analysis on the rate and surgical management of colorectal liver metastases in Southern Germany. *International journal of colorectal disease*. 2011; 26(11):1475–1481.

25. Mityr E, Guiu B, Coscinea S, i in. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut*. 2010; 59(10):1383–1388.
26. Paluszkiwicz P, Wallner G, Bury P, i in. Rak jelita grubego w klinicznych oddziałach chirurgicznych województwa lubelskiego - cechy kliniczne i patologiczne na podstawie danych lubelskiego rejestru raków jelita grubego. *Wiadomości lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*. 2005; 58(1-2):36–40.
27. Segelman J, Flöter-Rådestad A, Hellborg H, i in. Epidemiology and prognosis of ovarian metastases in colorectal cancer. *The British journal of surgery*. 2010; 97(11):1704–1709.
28. Tan KK, Lopes G de L Jr, Sim R. How uncommon are isolated lung metastases in colorectal cancer? A review from database of 754 patients over 4 years. *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2009; 13(4):642–648.
29. Krzakowski M (Red. . Wytyczne PUO. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok. Nowotwory układu pokarmowego. Tom 1. Gdańsk 2011.
30. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne*. 2010.
31. Kopczyński P, Krawczyński M. Rola onkogenów i genów supresji nowotworów w onkogenezie. 2012; 81(6):679–681.
32. Fernandez-Medarde A, Santos E. Ras in Cancer and Developmental Diseases. *Genes & Cancer*. 2011; 2(3):344–358.
33. Gil J, Stembalska A, Łaczmńska I, i in. Sporadic colorectal cancer – factors modulating individual susceptibility to cancer. *Współczesna Onkologia*. 2010; 3:123–128.
34. Śliwczyński A, Tkacz A, Kowalski A. Nowotwory złośliwe jelita grubego w świetle danych Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2006-2009. *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2011; 61(3):252–261.
35. Onkonet.pl Rak okrężnicy, opracowanie dla lekarzy. http://www.onkonet.pl/dl_npp_rakokreznicy.html.
36. Łacko A, Ekiert M, Soter K. Czynniki predykcyjne u chorych na raka jelita grubego poddawanych terapii ukierunkowanej na receptor czynnika wzrostu naskórka (EGFR). *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2011; 7(4):224–229.
37. EMA. Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające dotyczące leku Vectibix. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000741/WC500047704.pdf.
38. Klinika Onkologii CM UJ. Molekularne podstawy onkologii. http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0CDYQFjAC&url=http%3A%2F%2Ffonkologia.cm-uj.krakow.pl%2Findex.php%2Fkolo-naukowe.html%3Ffile%3Dtl_files%2Ffonkologia%2Fstudent%2Fkolo_naukowe%2Fwyklad%25201%2520FAKULTET.pdf&ei=kLtOUtCnEoqs4ATdr4GIAQ&usq=AFQjCNF1DPRLjBktPmPms8Pq1AL-347g&bvm=bv.53537100,d.bGE.
39. American Joint Committee Cancer. Colon and Rectum Cancer Staging. <http://www.cancerstaging.org/staging/posters/colon12x15.pdf>.
40. National Cancer Intelligence Network. Colorectal Cancer Survival by Stage. NCIN Data Briefing. http://www.ncin.org.uk/publications/data_briefings/colorectal_cancer_survival_by_stage.
41. Stomia.info. Rak jelita grubego. <http://www.stomia.info/pl/cancer.html>.
42. Maciej Krzakowski, Krzysztof Warzocha. Wytyczne PUO. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Nowotwory układu pokarmowego. Tom 1. 2013.
43. Twój portal o zdrowiu Przerzuty nowotworowe w płucach -. <http://www.prozdrowie.pl/Artykuly/Zdrowie-A-Z/Rak-pluc/Przerzuty-nowotworowe-w-plucach> (11.9.2013).
44. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Podstawowe definicje. http://ptok.pl/dla_pacjentow/wazne_informacje/informacje_ogolne.
45. McLeod HL, McKay JA, Collie-Duguid ES, i in. Therapeutic opportunities from tumour biology in metastatic colon cancer. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2000; 36(13 Spec No):1706–1712.
46. Nawrocki G, Nowacki MP. Surgical treatment of metastases to the liver. *Nowa Medycyna*. 1999; 4:32–37.
47. Streb J. Rak jelita grubego (2008).
48. Alberts SR, Wagman LD. Chemotherapy for Colorectal Cancer Liver Metastases. *The Oncologist*. 2008; 13(10):1063–1073.
49. Kosakowska EA. Zaawansowany rak jelita grubego - opis przypadku. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2008; 4(6):223–227.
50. Krzakowski M. Postępy w zakresie systemowego leczenia raka jelita grubego w stadium zaawansowanym. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2005; 1(1):27–39.
51. Baza nowotworów. Onkologia onlineRak jelita grubego. http://onkologia-online.pl/cancer/show/47,rak_jelita_grubego/47 (4.9.2013).

52. Johns Hopkins Medicine. Treatment of Colorectal Cancer. http://www.hopkinscoloncancercenter.org/CMS/CMS_Page.aspx?CurrentUDV=59&CMS_Page_ID=8F2F1D97-3B58-4B86-B430-EC453CA04222 (3.9.2013).
53. Edwards MS, Chadda SD, Zhao Z, i in. A systematic review of treatment guidelines for metastatic colorectal cancer. *Colorectal Disease*. 2012; 14(2):e31–e47.
54. Ochendusko S. Leczenie systemowe zaawansowanego raka jelita grubego: FOLFOX czy XELOX? *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2008; 4(1):8–14.
55. De Gramont A. The evolving role of oxaliplatin in the management of colorectal cancer. *Colorectal Disease*.
56. Waddell JA, PharmD, BCOP, i in. Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin (FOLFOX 6 and 7) Regimens for Colorectal Cancer. *Hospital Pharmacy*. 2005; 40(8):662–670.
57. Benson AB, Bekaii-Saab T, Chan E, i in. Metastatic Colon Cancer, Version 3.2013 Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2013; 11(2):141–152.
58. De Gramont A, Tournigand C, Louvet C, i in. [Oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (folfox) in pretreated patients with metastatic advanced cancer. The GERCOD]. *La Revue de médecine interne / fondée ... par la Société nationale française de médecine interne*. 1997; 18(10):769–775.
59. Association of Comprehensive Cancer Centres (ACCC). National Working Group on Gastrointestinal Cancers. Rectal cancer. v. 2.0. http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&richtlijn_id=615.
60. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, i in. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012; 23(10):2479–2516.
61. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer. v. 4.2013. <http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/colorectal/english/rectal.pdf>.
62. NICE. Wytyczne NICE. Colorectal cancer (CG131). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13597/56957/56957.pdf> (27.8.2013).
63. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Wytyczne SIGN. Diagnosis and management of colorectal cancer. SIGN publication no. 126. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign126.pdf>.
64. Uncu D, Aksoy S, Çetin B, i in. Results of Adjuvant FOLFOX Regimens in Stage III Colorectal Cancer Patients: Retrospective Analysis of 667 Patients. *Oncology*. 2013; 84(4):240–245.
65. Jeon H-J, Woo J-H, Lee H-Y, i in. Adjuvant Chemotherapy Using the FOLFOX Regimen in Colon Cancer. *Journal of the Korean Society of Coloproctology*. 2011; 27(3):140–146.
66. Shimizu T, Satoh T, Tamura K, i in. Oxaliplatin/fluorouracil/leucovorin (FOLFOX4 and modified FOLFOX6) in patients with refractory or advanced colorectal cancer: post-approval Japanese population experience. *International journal of clinical oncology*. 2007; 12(3):218–223.
67. Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu. Leczenie systemowe nowotworów 2008. http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/leczenie_systemowe.pdf.
68. Wojtukiewicz MZ, Sierko E. Leczenie celowane u chorych na raka jelita grubego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2008; 3(6):286–297.
69. Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli. Chemioterapia, Immunoterapia i Terapia Celowana 2011. http://cozl.eu/cozl_media/Poradniki/chemioterapia_immunoterapia_i_terapia%20celowana.pdf.
70. Ishikawa T, Uetake H, Sugihara K. [Anti-EGFR antibody therapy for colorectal cancer]. *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine*. 2012; 70(12):2152–2158.
71. Hecht JR, Mitchell E, Neubauer MA, i in. Lack of Correlation between Epidermal Growth Factor Receptor Status and Response to Panitumumab Monotherapy in Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2010; 16(7):2205–2213.
72. ChPL Erbitux. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf.
73. Stintzing S, Heinemann V, Jung A, i in. The Treatment of Colorectal Carcinoma With Monoclonal Antibodies. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2009; 106(12):202–206.
74. Wyrwicz L, Nowecki Z. Panitumumab i hamowanie sygnalizacji osi receptora naskórkowego czynnika wzrostu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2010; 6(6):290–300.
75. Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, i in. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013; 369(11):1023–1034.
76. Gemmete JJ, Mukherji SK. Panitumumab (Vectibix). *American Journal of Neuroradiology*. 32:1002–1003.
77. EMA: ChPL Vectibix (Panitumumab). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf.
78. URPiL ChPL Vectibix (Panitumumab). http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/2848/original/Vectibix_ChPL_2011_11_10.pdf?1323275857.

79. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych od 1 listopada 2013. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_25102013.pdf.
80. Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C-18 - C-20). Załącznik B4. <http://onkologia-online.pl/upload/obwieszczenie/2013.06.24/b/b.4.pdf>.
81. Wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf.
82. WHO. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01BC02.
83. ChPL 5-fluorouracil-Ebewe. http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-12-20_5-fluoracil-ebewe_smpc.pdf.
84. ChPL Leucovorin. http://leki.urpl.gov.pl/files/Leucovorin_Ca_TEVA_10_20.pdf.
85. Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu. Chemioterapia przeciwnowotworowa. <http://m.umed.wroc.pl/sites/default/files/struktura/farmacja/farmakologia/Chemioterapia%20przeciwnowotworowa.PDF>.
86. ChPL Leucovorin Pfizer. http://www.pfizer.ca/en/our_products/products/monograph/267 (10.9.2013).
87. ChPL Calciumfolinate-Ebewe. http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-02-16_calciumfolinat-ebewe_ch.pdf.
88. ChPL Eloxatin. http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2012-01-25_Eloxatin_ChPL_05.2011.pdf.
89. ChPL Oxaliplatin Merck. http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2012-02-06_oxaliplatin_merck_spc.pdf.
90. ChPL Oxaliplatin Strides. http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2012-05-21_spc_pl,oxaliplatin_strides,_kor._1.pdf.
91. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Kwiecień 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf.
92. Brozek J, Oxman A, Schunemann H. GRADEpro v. 3.2.2.
93. PRISMA 2009 Flow Diagram. <http://www.prisma-statement.org/2.1.4%20-%20PRISMA%20Flow%202009%20Diagram.pdf>.
94. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, i in. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010; 28(31):4697–4705.
95. Bennett L, Zhao Z, Barber B, i in. Health-related quality of life in patients with metastatic colorectal cancer treated with panitumumab in first- or second-line treatment. *British journal of cancer*. 2011; 105(10):1495–1502.
96. Bennett L, Zhao Z, Barber B, i in. Health-related quality of life in patients with metastatic colorectal cancer treated with panitumumab in first- or second-line treatment. Abstract. *Journal of Clinical Oncology*. 29(15 suppl e19500):
97. Burkes R, Siena S, Cassidy J, i in. 6095 POSTER Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Panitumumab (Pmab) With FOLFOX4 Vs FOLFOX4 Alone as 1st-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) – the Role of Hypomagnesemia (Hypomag) on Efficacy. *European Journal of Cancer*. 2011; 47:S420.
98. Douillard J-Y, Siena S, Tabernero J, i in. Overall Survival (OS) Analysis From PRIME: Randomized Phase 3 Study of Panitumumab (pmab) With FOLFOX4 for 1st-line Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). ASCO; 2013.
99. Douillard J, Siena S, Tabernero J, i in. Final skin toxicity (ST) and patient-reported outcomes (PRO) results from PRIME: A randomized phase III study of panitumumab (pmab) plus FOLFOX4 (CT) for first-line metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(4 Suppl 531):531.
100. Douillard J-Y. Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for first-line metastatic colorectal cancer (mCRC). 2011; ASCO Annual Meeting. .
101. Douillard J, Siena S, Cassidy J, i in. Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for first-line metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29: 2011 (suppl; abstr 3510[^])(suppl; abstr 3510[^]):
102. Douillard J, Cassidy J, Rivera F, i in. Randomized, open-label, phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): Efficacy by skin toxicity (ST). *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15 suppl3528):3528.
103. Douillard J, Siena S, Tabernero J, i in. Randomized phase 3 study of panitumumab (PMAB) with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as first line treatment (Tx) for metastatic colorectal cancer (MCRC): PRIME TRIAL. *Annals of Oncology*. 2010; 21(6S):

104. Douillard J, Siena S, Cassidy J, i in. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as 1st-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): the PRIME trial. Abstract. <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/1359-6349/PIIS1359634909720397.pdf>.
105. Oliner KS, Douillard J-Y, Siena S, i in. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF Mutations in the Phase 3 PRIME Study of Panitumumab (pmab) + FOLFOX vs FOLFOX as 1st-Line Treatment (tx) for Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). ASCO; 2013.
106. Peeters M, Douillard JY, Van Cutsem E, i in. Mutant (MT) KRAS codon 12 and 13 alleles in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Assessment as prognostic and predictive biomarkers of response to panitumumab (pmab). *Journal of Clinical Oncology: ASCO Annual Meeting Proceedings*. 2012; 30(15):3581.
107. S. Siena JYD. 6143 POSTER Study 20050203/PRIME – Effect of Post-Progression Anti-Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Monoclonal Antibody (mAb) Therapy in Patients With Wild-Type (WT) KRas Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). *European Journal of Cancer - EUR J CANCER*. 2011; 47:
108. Siena S, Cassidy J, Tabernero J, i in. Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 compared with FOLFOX4 alone as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): Results by Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS). *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29: 2011 (suppl; abstr 3567^)(suppl; abstr 3567^):
109. Siena S, Douillard J, Tabernero J, i in. PRIME STUDY: A RANDOMISED PHASE 3 STUDY OF PANITUMUMAB WITH FOLFOX4 VERSUS FOLFOX4 ALONE AS FIRST-LINE TREATMENT FOR METASTATIC COLORECTAL CANCER (mCRC). *Annals of Oncology*. 2010; 21(Sup 1):
110. Siena S, Tabernero JM, Burkes RL, i in. Phase III study (PRIME/20050203) of panitumumab (pmab) with FOLFOX compared with FOLFOX alone in patients (pts) with previously untreated metastatic colorectal cancer (mCRC): Pooled safety data. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(15 suppl 4034):4034.
111. Wang J, Zhao Z, Barber B, i in. Quality-adjusted survival in patients with wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving first-line therapy with panitumumab plus FOLFOX versus FOLFOX alone.
112. Lopez Lopez C, Novas Vidal P, Gutierrez Sanz L, i in. Panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC)? single center experience. *European Journal of Cancer*. 2011; 47(Suppl. 1):S429.
113. Amgen. Direct Healthcare Professional Communication on the importance of - type RAS (exons 2, 3 and 4 of KRAS and NRAS) status before treatment with Vectibix® (panitumumab). <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/drugsafetymessage/con309648.pdf>.
114. AMGEN. Direct Healthcare Professional Communication on the association of panitumumab (Vectibix®) with life-threatening and fatal infectious complications of severe skin reactions including necrotising fasciitis. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con175480.pdf>.
115. AMGEN. Bezpośredni komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) a występowaniem zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki. http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1799/original/DHCP_final_2011_05_11.pdf.
116. AMGEN. Direct Healthcare Professional Communication on the association of Vectibix (panitumumab) with keratitis and ulcerative keratitis. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con120203.pdf>.
117. AMGEN. Bezpośredni komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący istotności potwierdzenia statusu genu KRAS przed rozpoczęciem stosowania produktu Vectibix. http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/2849/original/dhcp_letter_pl_November.pdf.
118. AMGEN. Direct Healthcare Professional Communication on the importance of establishing KRAS status prior to treatment with Vectibix®. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con137692.pdf>.
119. AMGEN. Direct Healthcare Professional Communication on Serious Hypersensitivity Including Anaphylaxis and Angioedema. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con081755.pdf>.
120. EMA. Opinions on safety variations /PSURs. EMA/CHMP/240801 /201. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/07/WC500145389.pdf.
121. FDA. Safety Information - Vectibix (panitumumab). WebContent, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm165410.htm> (30.8.2013).
122. FDA. Safety Information - Vectibix (Panitumumab) Injection for Intravenous Infusion. WebContent, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm319207.htm> (30.8.2013).
123. EMA. List of medicinal products under additional monitoring. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf.
124. Amgen. IMPORTANT DRUG WARNING. Limitation of use of Vectibix® (panitumumab) in patients with KRAS mutation-positive mCRC or whom KRAS mCRC status is unknown. Risk of increased mortality or toxicity with Vectibix in combination with chemotherapy.

125. Amgen IMPORTANT DRUG WARNING. Fatal and nonfatal cases of interstitial lung disease [ILD] have been observed in patients treated with panitumumab. http://www.amgen.com/pdfs/products/Vectibix_DHCP_Letter_Jan2013.pdf.
126. FDA. Safety Information - Eloxatin (oxaliplatin) for intravenous use. WebContent, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm287508.htm> (30.8.2013).
127. FDA. Safety Information - Oxaliplatin (Oxaliplatin) for Injection. WebContent, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm316345.htm> (30.8.2013).
128. FDA. Drug Safety Labeling Changes - Eloxatin (oxaliplatin) concentrate for solution for intravenous use March 2009. WebContent, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm133529.htm> (30.8.2013).
129. Amuamuta A, Seifu D. Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibodies in Metastatic Colorectal Cancer Biotherapy: A Systematic Review. *Academic Journal of Cancer Research*. 2013; 6(1):21–28.
130. Ibrahim EM, Abouelkhair KM. Clinical outcome of panitumumab for metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS status: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2011; 28 Suppl 1:S310–317.
131. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, i in. Clinical impact of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: meta-analytical estimation and implications for therapeutic strategies. *Cancer*. 2012; 118(6):1523–1532.
132. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, i in. Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. *International journal of colorectal disease*. 2011; 26(7):823–833.
133. Zhou S, Huang Y, Wei Y, i in. No Survival Benefit from Adding Cetuximab or Panitumumab to Oxaliplatin-Based Chemotherapy in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer in KRAS Wild Type Patients: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2012; 7(11):
134. Buyse M, Burzykowski T, Carroll K, i in. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007; 25(33):5218–5224.
135. Giessen C, Laubender RP, Ankerst DP, i in. Progression-free survival as a surrogate endpoint for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 50 randomized first-line trials. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013; 19(1):225–235.
136. Sidhu R, Rong A, Dahlberg S. Evaluation of progression-free survival as a surrogate endpoint for survival in chemotherapy and targeted agent metastatic colorectal cancer trials. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013; 19(5):969–976.
137. Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, i in. Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007; 25(29):4562–4568.
138. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, i in. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010; 28(31):4706–4713.
139. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, i in. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-Emptive Skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010; 28(8):1351–1357.
140. Petrelli F, Borgonovo K, Barni S. The predictive role of skin rash with cetuximab and panitumumab in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis of published trials. *Targeted oncology*. 2013; 8(3):173–181.
141. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, i in. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27(5):672–680.
142. Amado RG, Wolf M, Peeters M, i in. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008; 26(10):1626–1634.
143. Argiles G, Dienstmann R, Elez E, i in. Panitumumab: a summary of clinical development in colorectal cancer and future directions. *Future oncology (London, England)*. 2012; 8(4):373–389.
144. Chakravarty A, Sridhara R. Use of progression-free survival as a surrogate marker in oncology trials: some regulatory issues. *Statistical methods in medical research*. 2008; 17(5):515–518.

145. Chibaudel B, Bonnetain F, Shi Q, i in. Alternative end points to evaluate a therapeutic strategy in advanced colorectal cancer: evaluation of progression-free survival, duration of disease control, and time to failure of strategy--an Aide et Recherche en Cancerologie Digestive Group Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011; 29(31):4199–4204.
146. Chibaudel B, Bonnetain F, Tournigand C, i in. Simplified prognostic model in patients with oxaliplatin-based or irinotecan-based first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a GERCOR study. *The oncologist*. 2011; 16(9):1228–1238.
147. Cunningham D, Sirohi B, Pluzanska A, i in. Two different first-line 5-fluorouracil regimens with or without oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009; 20(2):244–250.
148. Díaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, i in. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007; 25(27):4224–4230.
149. Doi T, Ohtsu A, Tahara M, i in. Safety and pharmacokinetics of panitumumab in Japanese patients with advanced solid tumors. *International journal of clinical oncology*. 2009; 14(4):307–314.
150. Efficace F, Bottomley A, Vanvoorden V, i in. Methodological issues in assessing health-related quality of life of colorectal cancer patients in randomised controlled trials. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2004; 40(2):187–197.
151. Fakih MG. Making sense of anti-EGFR plus oxaliplatin-based therapy in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Future oncology (London, England)*. 2011; 7(2):223–226.
152. Fawcett J, Sjoquist KM, Padbury R, i in. ATTACHE: A phase III, multicenter, randomized comparison of chemotherapy given prior to and post surgical resection versus chemotherapy given post surgical resection for hepatic metastases from colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology: ASCO Annual Meeting Proceedings*. 2012; 30(15S):TPS3643.
153. Fuloria J. Safety profiles of current antiangiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. *OncoTargets and therapy*. 2012; 5:133–142.
154. Gill S, Berry S, Biagi J, i in. Progression-free survival as a primary endpoint in clinical trials of metastatic colorectal cancer. *Current oncology (Toronto, Ont.)*. 2011; 18 Suppl 2:S5–S10.
155. Giusti RM, Shastri KA, Cohen MH, i in. FDA drug approval summary: panitumumab (Vectibix). *The oncologist*. 2007; 12(5):577–583.
156. Giusti RM, Cohen MH, Keegan P, i in. FDA review of a panitumumab (Vectibix) clinical trial for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *The oncologist*. 2009; 14(3):284–290.
157. Goldberg RM. N9741: a phase III study comparing irinotecan to oxaliplatin-containing regimens in advanced colorectal cancer. *Clinical colorectal cancer*. 2002; 2(2):81.
158. Hebbar M, Chibaudel B, Andre T, i in. FOLFOX4 (12 cycles) versus sequential dose-dense FOLFOX7 (6 cycles) followed by FOLFIRI (6 cycles) in patients with initially resectable metastatic colorectal cancer: A GERCOR randomized phase III study (MIROX). *Journal of Clinical Oncology: ASCO Annual Meeting Proceedings*. 2012; 30(15):3506.
159. Herbertson RA, Karapetis C, Price T, i in. Epidermal growth factor receptor (EGF-R) inhibitors for metastatic colorectal cancer The Cochrane Collaboration, Rebecca A Herbertson (red). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK 2008.
160. Hoy SM, Wagstaff AJ. Panitumumab: in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Drugs*. 2006; 66(15):2005–2014; discussion 2015–2016.
161. Kalofonos HP, Aravantinos G, Kosmidis P, i in. Irinotecan or oxaliplatin combined with leucovorin and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a multicenter, randomized, phase II study. *Annals of Oncology*. 2005; 16(6):869–877.
162. Kalofonos HP, Papakostas P, Makatsoris T, i in. Irinotecan/fluorouracil/leucovorin or the same regimen followed by oxaliplatin/fluorouracil/leucovorin in metastatic colorectal cancer. *Anticancer research*. 2010; 30(10):4325–4333.
163. Köhne C-H, Hofheinz R, Mineur L, i in. First-line panitumumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2012; 138(1):65–72.
164. Lopez-Gomez M, Merino M, Casado E. Long-Term Treatment of Metastatic Colorectal Cancer with Panitumumab. *Clinical Medicine Insights. Oncology*. 2012; 6:125–135.
165. Louvet C, de Gramont A, Tournigand C, i in. Correlation between progression free survival and response rate in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer*. 2001; 91(11):2033–2038.
166. Lubner SJ, Loconte NK, Holen KD, i in. A phase II study of oxaliplatin, 5-fluorouracil, leucovorin, and high-dose capecitabine in patients with metastatic colorectal cancer. *Clinical colorectal cancer*. 2010; 9(3):157–161.

167. Massuti B, Gomez A, Sastre J, i in. Randomized phase III trial of the TTD Group comparing capecitabine and oxaliplatin (XELOX) vs. oxaliplatin and 5-fluorouracil in continuous infusion (FUFOX) as first line treatment in advanced or metastatic colorectal cancer (CRC). *Journal of Clinical Oncology: ASCO Annual Meeting Proceedings*. 2006; 24(18S):3580.
168. Nie F, Shen J, Tong JL, i in. Meta-analysis: the efficacy and safety of monoclonal antibody targeted to epidermal growth factor receptor in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of digestive diseases*. 2009; 10(4):247–257.
169. Odom D, Barber B, Bennett L, i in. Health-related quality of life and colorectal cancer-specific symptoms in patients with chemotherapy-refractory metastatic disease treated with panitumumab. *International journal of colorectal disease*. 2011; 26(2):173–181.
170. Oliner K, Peeters M, Siena S, i in. Evaluation of gene mutations beyond KRAS as predictive biomarkers of response to panitumumab in a randomized, phase III monotherapy study of metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology: ASCO Annual Meeting Proceedings*. 2011; 29(15):3530.
171. Peeters M, Siena S, Van Cutsem E, i in. Association of progression-free survival, overall survival, and patient-reported outcomes by skin toxicity and KRAS status in patients receiving panitumumab monotherapy. *Cancer*. 2009; 115(7):1544–1554.
172. Peeters M, Oliner KS, Parker A, i in. Evaluation of gene mutations beyond KRAS as predictive biomarkers of response to panitumumab in a randomized, phase III monotherapy study of metastatic colorectal cancer (mCRC). *Annals of Oncology*. 2010; 21(Supplement 6):vi24.
173. Peeters M, Douillard JY, Van Cutsem E, i in. Evaluation of Individual Codon 12 and 13 Mutant (MT) KRAS Alleles as Prognostic and Predictive Biomarkers of Response to Panitumumab (pmab) in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). *European Journal of Cancer*. 2011; 47:16.
174. Peeters M, Douillard JY, Van Cutsem E, i in. Mutant (MT) KRAS codon 12 and 13 alleles in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Assessment as prognostic and predictive biomarkers of response to panitumumab (pmab). *Journal of Clinical Oncology: ASCO Annual Meeting Proceedings*. 2012; 30(4):383.
175. Peeters M, Cohn A, Köhne C-H, i in. Panitumumab in combination with cytotoxic chemotherapy for the treatment of metastatic colorectal carcinoma. *Clinical colorectal cancer*. 2012; 11(1):14–23.
176. Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, i in. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012; 23(7):1672–1679.
177. Petrelli F, Barni S. Anti-EGFR agents for liver metastases. Resectability and outcome with anti-EGFR agents in patients with KRAS wild-type colorectal liver-limited metastases: a meta-analysis. *International journal of colorectal disease*. 2012; 27(8):997–1004.
178. Popov I, Jelic S, Krivokapic Z, i in. What is the best sequence of chemotherapy in advanced colorectal cancer? Final results of a five-arm study. *Chemotherapy*. 2006; 52(1):20–22.
179. Poulin-Costello M, Azoulay L, Van Cutsem E, i in. An analysis of the treatment effect of panitumumab on overall survival from a phase 3, randomized, controlled, multicenter trial (20020408) in patients with chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer. *Targeted oncology*. 2013; 8(2):127–136.
180. Price T, Douillard J, Mitchell E, i in. Safety summary of panitumumab (pmab) in combination with chemotherapy (ctx) from four clinical trials in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(suppl; abstr e15005):
181. Tol J, Punt CJA. Monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *Clinical therapeutics*. 2010; 32(3):437–453.
182. Saad ED, Katz A, Hoff PM, i in. Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010; 21(1):7–12.
183. Salazar R, Darba J, Restovic G, i in. An economic evaluation of XELOX-1 vs FOLFOX-4 regimens with and without intravenous bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2008; 19(Supplement 8):viii129.
184. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, i in. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008; 26(12):2013–2019.
185. Sidhu R, Rong A, Dahlberg S. Evaluating the relationship between progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in clinical trials of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29: 2011 (suppl; abstr 3617)(suppl; abstr 3617):
186. Siena S, Peeters M, Van Cutsem E, i in. Association of progression-free survival with patient-reported outcomes and survival: results from a randomised phase 3 trial of panitumumab. *British journal of cancer*. 2007; 97(11):1469–1474.
187. Thaler J, Karthaus M, Mineur L, i in. Skin toxicity and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer during first-line panitumumab plus FOLFIRI treatment in a single-arm phase II study. *BMC cancer*. 2012; 12:438.

188. Trillet-Lenoir V, Freyer G, Kaemmerlen P, i in. Assessment of tumour response to chemotherapy for metastatic colorectal cancer: accuracy of the RECIST criteria. *The British journal of radiology*. 2002; 75(899):903–908.
189. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, i in. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007; 25(13):1658–1664.
190. Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y, i in. An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008; 19(1):92–98.
191. Weeraratne D, Chen A, Pennucci JJ, i in. Immunogenicity of panitumumab in combination chemotherapy clinical trials. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2011; 11(1):17.

15. SPIS TABEL

Tabela 1.	Liczba chorych z rozpoznaniem raka jelita grubego oraz liczba zgonów z powodu raka jelita grubego w 2010 roku w Polsce, Krajowy Rejestr Nowotworów [10]	13
Tabela 2.	Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi raka jelita grubego na podstawie rejestrów europejskich	15
Tabela 3.	Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi raka jelita grubego na podstawie badań epidemiologicznych	16
Tabela 4.	Klasyfikacja TNM raka jelita grubego według UICC/AJCC (7. edycja z 2010 roku) [39].....	18
Tabela 5.	Ocena zaawansowania klinicznego raka jelita grubego wg różnych systemów klasyfikacji [39]	19
Tabela 6.	Najczęstsze objawy raka jelita grubego [42].....	20
Tabela 7.	Umieszczenie i częstość przerzutów u chorych na raka jelita grubego [48, 49].....	21
Tabela 8.	Przedstawione przez polskie wytyczne (PTOK 2013), przykładowe schematy chemioterapii wraz z dawkowaniem, stosowane w leczeniu mCRC [42]	24
Tabela 9.	Wybrane schematy FOLFOX w leczeniu mCRC	25
Tabela 10.	Zalecenia dotyczące stosowania wariantów schematu FOLFOX w I linii mCRC.....	25
Tabela 11.	Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem PMAB w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią [77]	31
Tabela 12.	Preparaty PMAB dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [81].....	31
Tabela 13.	Preparaty fluorouracylu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [81]	33
Tabela 14.	Przykładowe schematy leczenia stosowane u dorosłych pacjentów	34
Tabela 15.	Preparaty folinianu wapnia (leukoworyny) dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [81].....	35
Tabela 16.	Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem oksaliplatyny w połączeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym lub w skojarzeniu z chemioterapią [88]	37
Tabela 17.	Preparaty oksaliplatyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [81]	37
Tabela 18.	Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania	41
Tabela 19.	Zestawienie publikacji dla badania PRIME.....	47
Tabela 20.	Status genów RAS (NRAS, KRAS) oraz KRAS u pacjentów z badania PRIME [75].....	48
Tabela 21.	Progresja w porównaniu PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genów RAS	49
Tabela 22.	Przeżycie całkowite w porównaniu PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genów RAS	49
Tabela 23.	Działania niepożądane dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genów z rodziny RAS	49
Tabela 24.	Progresja dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji	50
Tabela 25.	Przeżycie całkowite dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji	51
Tabela 26.	Odpowiedź na leczenie dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji	51
Tabela 27.	Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji.....	52
Tabela 28.	Wpływ terapii anti-EGFR mAb po progresji choroby na przeżycie całkowite u pacjentów z genem KRAS bez mutacji	52
Tabela 29.	Jakość życia dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genu KRAS – liniowy model mieszany	54
Tabela 30.	Jakość życia dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji – wzorcowy model mieszany	54
Tabela 31.	Wyniki analizy w podgrupach dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji	55

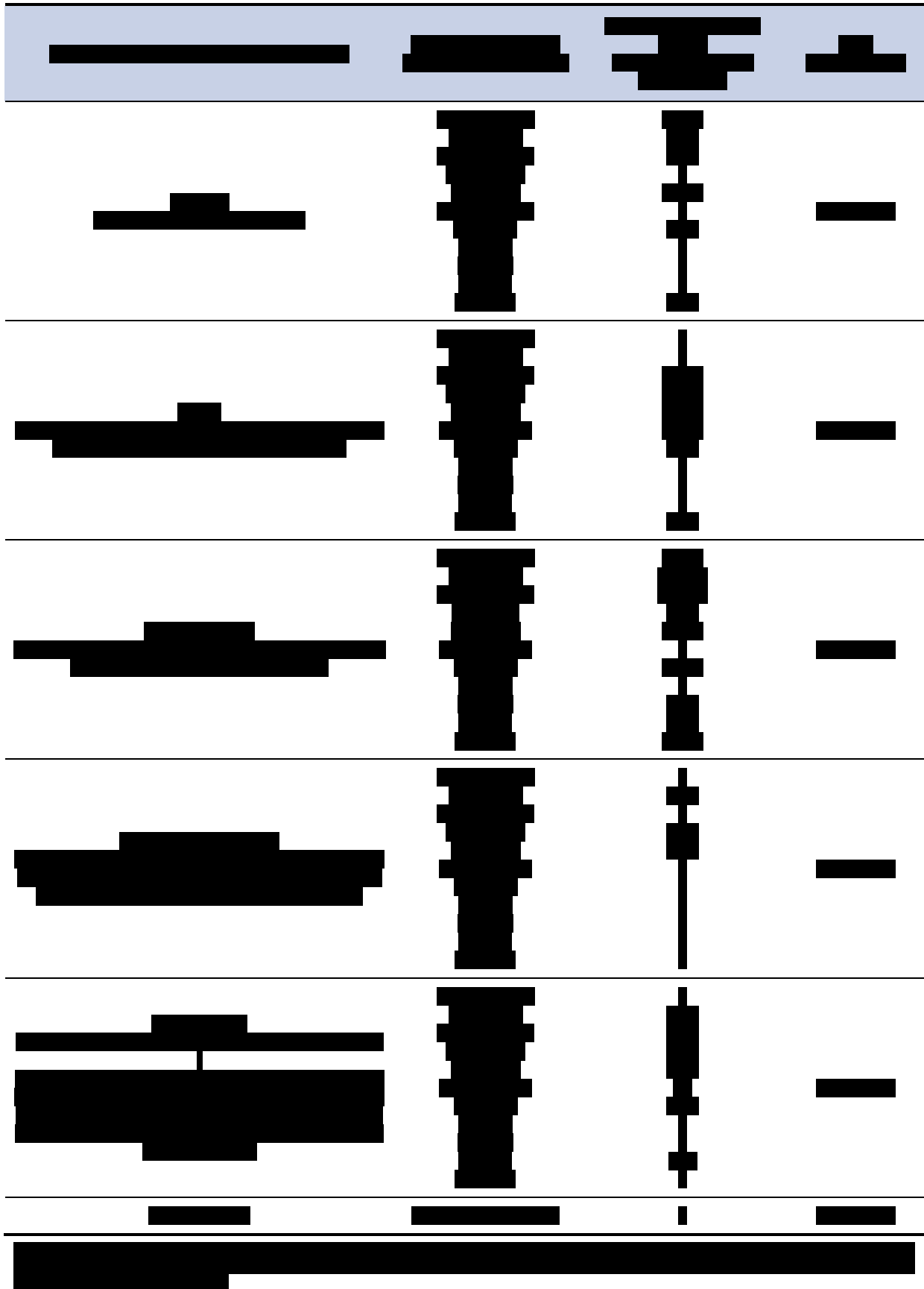
Tabela 32.	Działania niepożądane w stopniu 3. i 4. dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji	56
Tabela 33.	Skuteczność PMAB + FOLFOX-4 względem FOLFOX-4 w zależności od obecności mutacji w genach RAS i BRAF	58
Tabela 34.	Charakterystyki pacjentów włączonych do retrospektywnego badania Lopez Lopez 2011 [112]	60
Tabela 35.	Porównanie efektywności klinicznej oraz efektywności rzeczywistej PMAB w mCRC	61
Tabela 36.	Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych [77]	65
Tabela 37.	Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych	71
Tabela 38.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej	78
Tabela 39.	Wynik wyszukania w bazie MEDLINE (przez PubMed)	91
Tabela 40.	Wynik wyszukania w bazie EMBASE	92
Tabela 41.	Wynik wyszukania w bazie The Cochrane Library (baza CENTRAL)	94
Tabela 42.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków	95
Tabela 43.	Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad	98
Tabela 44.	Status genów RAS (NRAS, KRAS) i BRAF u pacjentów z badania PRIME [75]	100
Tabela 45.	Skuteczność PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 w populacji ze zmutowanym genem KRAS (punkty końcowe związane z czasem)	101
Tabela 46.	Skuteczność PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 w populacji ze zmutowanym genem KRAS (punkty końcowe dychotomiczne)	101
Tabela 47.	Działania niepożądane w stopniu 3. i 4. dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 w populacji ze zmutowanym genem KRAS	102
Tabela 48.	Skuteczność w oparciu o status genów BRAF, RAS i KRAS (analiza pierwotna)	103
Tabela 49.	Skuteczność w oparciu o status genów RAS	103
Tabela 50.	Bezpieczeństwo w badaniu PRIME dla pacjentów z mutacją genów RAS	104
Tabela 51.	Skuteczność panitumumabu w zależności od obecności hipomagnezemii w populacji z dzikim typem genu KRAS [97]	104
Tabela 52.	Zestawienie badań w toku dotyczących panitumumabu w mCRC	104
Tabela 53.	Badania wykluczone z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia	105

16. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Standaryzowane współczynniki zachorowalności na wybrane nowotwory złośliwe u obu płci w Polsce i w Europie (UE-27, 2008 rok) [14]	14
Rysunek 2. Standaryzowane współczynniki umieralności na wybrane nowotwory złośliwe u obu płci w Polsce i w Europie (UE-27, 2008 rok) [14]	15
Rysunek 3. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z rakiem jelita grubego po operacji [9]	22
Rysunek 4. Mechanizm działania PMAB. Źródło: Gemmete 2011 [76]	28
Rysunek 5. Schematy FOLFOX, FOLIRI, XELOX i substancje wchodzące w ich skład.....	31
Rysunek 6. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA [93].....	45

■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■

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



17.2. Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad

Tabela 43.
Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad

Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu leczenia?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
Suma			

17.3. Charakterystyka badania włączonego do analizy klinicznej

PRIME (publikacja główna Douillard 2010)			
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy, porównanie w grupach równoległych.			
W badaniu uczestniczyły dwie grupy pacjentów: z dzikim (WT) i zmutowanym (MT) typem genu KRAS. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w tabeli zaprezentowano dane dla grupy WT KRAS.			
Kryteria włączenia ^a			
1) wiek ≥ 18 lat; 2) nieleczony wcześniej rak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami; 3) stan sprawności wg ECOG 0–2; 4) dozwolona CTH adjuwantowa oparta na fluorouracylu, w przypadku gdy nawrót choroby nastąpił po 6 mies. od zakończenia terapii; 5) obecność co najmniej 1 mierzalnej zmiany (≥ 20 mm); 6) dostępne próbki tkanki z guza pierwotnego lub przerzutu; 7) prawidłowe funkcjonowanie nerek, wątroby i prawidłowe wyniki hematologiczne.			
Kryteria wykluczenia			
1) wcześniejsze stosowanie oksaliplatyny.			
POPULACJA		PMAB+FOLFOX-4	FOLFOX-4
Liczebność grup ^b		325	331
Wiek pacjentów: mediana (zakres)		62 (27–85)	61 (24–82)
Płeć (odsetek mężczyzn)		67%	62%
Status ECOG (odsetek pacjentów) ^c	0–1	94%	94%
	≥ 2	6%	5%
Liczba przerzutów (odsetek pacjentów)	1	21%	20%
	2	34%	35%
	≥ 3	44%	44%

PRIME (publikacja główna Douillard 2010)													
	<table border="1"> <tr> <td>Wątroba</td> <td>18%</td> <td>17%</td> </tr> <tr> <td>Wątroba + inna</td> <td>69%</td> <td>69%</td> </tr> <tr> <td>Inna niż wątroba</td> <td>12%</td> <td>14%</td> </tr> <tr> <td>Bd lub nieznaną</td> <td>1%</td> <td><1%</td> </tr> </table>	Wątroba	18%	17%	Wątroba + inna	69%	69%	Inna niż wątroba	12%	14%	Bd lub nieznaną	1%	<1%
Wątroba	18%	17%											
Wątroba + inna	69%	69%											
Inna niż wątroba	12%	14%											
Bd lub nieznaną	1%	<1%											
Lokalizacja nowotworu (odsetek pacjentów)													
Wcześniejsza chemioterapia w ramach terapii leczenia guza lokalnego – CTH adjuwantowa (odsetek pacjentów)	16% 17%												
INTERWENCJA													
Schemat leczenia	<p>Grupa badana: PMAB: PMAB i.v. we wlewie 1-godz. 6mg/kg w dniu 1. przed FOLFOX-4, cykl powtarzany co 2 tyg. Jeżeli tolerancja leku była dobra, kolejne wlewy mogły trwać 30 min. FOLFOX-4: oksaliplatyna 85 mg/m² i.v. we wlewie w 1. dniu, folinian wapnia 200 mg/m² (lub ekwiwalent) i.v. we wlewie, a następnie fluorouracyl 400 mg/m² i.v. bolus i fluorouracyl 600 mg/m² i.v. w 22-godz. wlewie w dniu 1. i 2., cykl powtarzany co 2 tyg. do progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności</p> <p>Grupa kontrolna: FOLFOX-4: oksaliplatyna 85 mg/m² i.v. w 2-godz. wlewie w 1. dniu, folinian wapnia 200 mg/m² (lub ekwiwalent) i.v. we wlewie, a następnie fluorouracyl 400 mg/m² i.v. bolus i fluorouracyl 600 mg/m² i.v. w 22-godz. wlewie w dniu 1. i 2., cykl powtarzany co 2 tyg. do progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności</p>												
Kointerwencje	bd												
Okres leczenia: mediana	11 cykli PMAB oraz oksaliplatyny, 12 fluorouracylu w grupie PMAB + FOLFOX-4 11 cykli oksaliplatyny, 12 fluorouracylu w grupie FOLFOX-4												
Okres obserwacji: mediana	13,2 mies. vs 12,5 mies. (dla PFS) W przypadku bezpieczeństwa pacjenci byli obserwowani 30 dni po ostatnim cyklu leczenia, w przypadku analizy przeżycia informacje zbierano co 3 mies.												
OCENA WIARYGODNOŚCI													
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA												
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>												
Randomizacja (1 pkt.)	TAK, randomizacja 1:1 ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny (Europa Zachodnia, Kanada, Australia, reszta świata) oraz stan sprawności wg ECOG (0,1 lub 2); brak opisu metody randomizacji.												
Ukrycie kodu randomizacji	Niejasne												
Zaślepienie (0 pkt.)	Brak. Zaślepieniu podlegała jedynie ocena odpowiedzi na leczenie.												
Analiza wyników	Skuteczność: mITT (wszyscy pacjenci, u których dokonano centralnej weryfikacji pomiaru wie kości zmian przerzutowych przed badaniem) Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leków przypisanych w protokole).												
Utrata z badania (0 pkt.)	Brak dokładnych danych ^d . Jedyna informacja dotyczy liczby osób, u których niemożliwe było stwierdzenie statusu genu KRAS (n = 87, 7,4%), co spowodowało wykluczenie ich z analizy.												
Ocena w skali Jadad	1/5												
Sponsor badania	Amgen												

PRIME (publikacja główna Douillard 2010)

**Parametry
podlegające ocenie
w badaniu**

- PFS,
- OS,
- Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST (ORR, CR, PR, SD),
- Częstość resekcji (całkowitej, częściowej),
- Toksyczność wg NCI-CTC v.3.0 (AE ogółem, poszczególne AE),
- Ekspozycja na leczenie (liczba cykli, intensywność dawki, dawka całkowita),
- Częstość występowania przeciwciał anti-PMAB i neutralizujących,
- Jakość życia (kwestionariusz EQ-5D HSI i EQ-5D VAS).

a) Podczas rekrutacji nie było wymogu poznania statusu genu KRAS.

b) Zrandomizowano 1 183 pacjentów, 593 do grupy PMAB + FOLFOX-4 oraz 590 do grupy FOLFOX-4; spośród nich w grupie badanej PMAB + FOLFOX-4 odpowiednio 325 i 221 miało niezmutowany i zmutowany gen KRAS, natomiast w grupie kontrolnej FOLFOX-4 u 331 gen KRAS był w typie dzikim, a u 219 chorych był zmutowany; status genu KRAS był zatem nieznanym u 87 osób, których nie włączono do dalszej analizy.

c) Jeden pacjent miał nieznanym status ECOG podczas pomiarów bazowych (*baseline*).

d) Najczęstszą przyczyną zakończenia terapii była progresja choroby, która wystąpiła u 51% chorych z dzikim typem genu KRAS.

17.4. Wyniki porównania PMAB+FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 w populacji z mutacją w obrębie genów z rodziny RAS oraz genu BRAF

17.4.1. Status genów RAS i BRAF u pacjentów włączonych do badania PRIME

Tabela 44.

Status genów RAS (NRAS, KRAS) i BRAF u pacjentów z badania PRIME [75]

Charakterystyka	PMAB + FOLFOX-4	FOLFOX-4	Razem
KRAS, ekson 2 (kodon 12 i 13)^a			
Brak mutacji	325	311	656
Mutacja	221	219	440
KRAS, ekson 3, kodon 61 (n/N; %)			
Brak mutacji	308/320 (96%)	306/321 (95%)	614/641 (96%)
Mutacja	10/320 (3%)	14/321 (4%)	24/641 (4%)
Nieokreślony status	2/320 (1%)	1/321 (<1%)	3/641 (0%)
KRAS, ekson 4, kodon 117 lub 146 (n/N; %)			
Brak mutacji	288/320 (90%)	296/321 (92%)	584/641 (90%)
Mutacja	21/320 (7%)	15/321 (5%)	36/641 (6%)
Nieokreślony status	11/320 (3%)	10/321 (3%)	21/641 (3%)
NRAS, ekson 2, kodon 12 lub 13 (n/N; %)			
Brak mutacji	308/320 (96%)	307/321 (96%)	615/641 (96%)
Mutacja	8/320 (2%)	14/321 (4%)	22/641 (3%)
Nieokreślony status	4/320 (1%)	0/321 (0%)	4/641 (1%)
NRAS, ekson 3, kodon 61 (n/N; %)			
Brak mutacji	305/320 (95%)	305/321 (95%)	610/641 (95%)
Mutacja	12/320 (4%)	14/321 (4%)	26/641 (4%)
Nieokreślony status	3/320 (1%)	2/321 (1%)	5/641 (1%)

Charakterystyka	PMAB + FOLFOX-4	FOLFOX-4	Razem
NRAS, ekson 4, kodon 117 lub 146 (n/N; %)			
Brak mutacji	316/320 (99%)	313/321 (98%)	629/641 (98%)
Mutacja	0/320 (0%)	0/321 (0%)	0/641 (0%)
Nieokreślony status	4/320 (1%)	8/321 (2%)	12/641 (2%)
BRAF, ekson 15, kodon 600 (n/N; %)			
Brak mutacji	286/320 (89%)	280/321 (87%)	566/641 (88%)
Mutacja	24/320 (8%)	29/321 (9%)	53/641 (8%)
Nieokreślony status	10/320 (3%)	12/321 (4%)	22/641 (3%)
RAS (KRAS lub NRAS – eksony 2,3 lub 4)			
Brak mutacji	259	253	512/1060 (48%)
Mutacja	272	276	548/1060 (52%)
Stwierdzenie <u>statusu</u> mutacji wśród wszystkich pacjentów zrandomizowanych			
Liczba pacjentów	593	590	1 183
RAS	531/593 (90%)	529/590 (90%)	1060/1 183 (90%)
BRAF	310/593 (52%)	309/590 (52%)	619/1 183 (52%)
BRAF + RAS	524/593 (88%)	523/590 (89%)	1 047/1 183 (89%)

a) Analizie względem mutacji występujących na innych eksonach genu KRAS oraz genów RAS, BRAF byli poddawani pacjenci ze zmutowanym genem KRAS w eksonie 2.

17.4.2. Wyniki badania PRIME dla populacji ze zmutowanym genem KRAS

Tabela 45.
Skuteczność PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 w populacji ze zmutowanym genem KRAS (punkty końcowe związane z czasem)

Punkt końcowy	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		Istotność statystyczna różnicy
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	
PFS	221	7,3 mies. [6,3; 8,0]	219	8,8 mies. [7,7; 9,4]	HR = 1,29 [1,04; 1,62] ^a
OS	221	15,5 mies. [13,1; 17,6]	219	19,3 mies. [16,5; 21,8]	HR = 1,24 [0,98; 1,57] ^a
TTP	221	7,5 mies.	219	9,0 mies.	HR = 1,20 [0,94; 1,55] ^a
TTR	221	1,9 mies. [1,8; 2,1]	219	2,5 mies. [1,9; 3,5]	bd
DOR	221	7,4 mies. [5,9; 8,3]	219	8,0 mies. [6,5; 9,5]	bd

TTR – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (*time to treatment response*); DOR – czas trwania odpowiedzi (*duration of response*); p – wartość p
a) 95% CI.

Tabela 46.
Skuteczność PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 w populacji ze zmutowanym genem KRAS (punkty końcowe dychotomiczne)

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Całkowita odpowiedź na leczenie	0/215 (0%)	0/211 (0%)	0,98 [0,02; 49,24]	0,00 [-0,01; 0,01]

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Odsetek obiektywnych odpowiedzi	85/215 (40%)	85/211 (40%)	0,98 [0,78; 1,24]	-0,01 [-0,10; 0,09]
Częściowa odpowiedź na leczenie	85/215 (40%)	85/211 (40%)	,98 [0,78; 1,24]	-0,01 [-0,10; 0,09]
Stabilna choroba	81/215 (38%)	91/211 (43%)	0,87 [0,69; 1,10]	-0,05 [-0,15; 0,04]
Progresja lub zgon n/N (%)	167/221 (76%)	157/219 (72%)	1,05 [0,94; 1,18]	0,04 [-0,04; 0,12]
Zgony	152/221 (69%)	142/219 (65%)	1,06 [0,93; 1,21]	0,04 [-0,05; 0,13]

Tabela 47.

Działania niepożądane w stopniu 3. i 4. dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 w populacji ze zmutowanym genem KRAS

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
AE ogółem	173/217 (80%)	159/218 (73%)	1,09 [0,98; 1,21]	RD = 0,07 [-0,01; 0,15]
SAE	102/217 (47%)	63/218 (29%)	1,63 [1,26; 2,09]	NNH = 5 [3; 10]
TRAE	171/217 (79%)	150/218 (69%)	1,15 [1,02; 1,28]	NNH = 10 [5; 56]
Zgon spowodowany SAE	17/217 (8%)	7/218 (3%)	2,44 [1,03; 5,76]	NNH = 21 [11; 285]
Zgon spowodowany TR AE ^a	2/217 (<1%)	1/218 (<1%)	2,01 [0,18; 22,00]	RD = 0,005 [-0,011; 0,020]
Neutropenia	81/217 (37%)	103/218 (47%)	0,79 [0,63; 0,99]	NNT = 11 [6; 147]
Objawy skórne	66/217 (30%)	3/218 (1%)	22,10 [7,06; 69,22]	NNH = 3 [2; 4]
Biegunka	43/217 (20%)	21/218 (10%)	2,06 [1,26; 3,35]	NNH = 9 [5; 27]
Objawy neurologiczne	36/217 (17%)	37/218 (17%)	1,005 [0,663; 1,522]	RD = 0,001 [-0,070; 0,071]
Hypokaliemia	19/217 (9%)	8/218 (4%)	39,18 [2,38; 644,83]	NNH = 11 [7; 20]
Zmęczenie	16/217 (7%)	11/218 (5%)	1,46 [0,69; 3,08]	RD = 0,02 [-0,02; 0,07]
Zapalenie błony śluzowej ^b	12/217 (6%)	6/218 (3%)	2,01 [0,77; 5,26]	RD = 0,03 [-0,01; 0,07]
Hipomagnezemia	13/217 (6%)	1/217 (<1%)	13,06 [1,72; 98,97]	NNH = 18 [11; 44]
Zanokcica ^b	4/217 (2%)	0/218 (0%)	9,04 [0,49; 166,92]	RD = 0,02 [-0,00; 0,04]
Zatorowość płucna	7/217 (3%)	8/218 (4%)	0,88 [0,32; 2,38]	RD = -0,00 [-0,04; 0,03]
Gorączka neutropeniczna	7/217 (3%)	7/218 (3%)	1,005 [0,36; 2,82]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]

a) Brak związku ze stosowaniem PMAB.

b) Brak AE w stopniu 4.

17.4.3. Wyniki badania PRIME w zależności od mutacji genów RAS i BRAF

Poniżej zaprezentowano wyniki analiz w zależności od mutacji genów RAS i BRAF, które nie zostały omówione i przedstawione w głównej części dokumentu.

Tabela 48.
Skuteczność w oparciu o status genów BRAF, RAS i KRAS (analiza pierwotna)

Punkt końcowy	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		HR [95% CI]	p
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]		
Brak mutacji genu RAS i BRAF						
PFS	228	10,8 mies. [9,4; 12,4]	218	9,2 mies. [7,4; 9,6]	HR = 0,68 [0,54; 0,87]	0,002
OS		28,3 mies. [23,7; NO]		20,9 mies. [18,4; 23,8]		
Brak mutacji genu RAS, mutacja BRAF						
PFS	24	6,1 mies. [3,7; 10,7]	29	5,4 mies. [3,3; 6,2]	HR = 0,58 [0,29; 1,15]	0,12
OS		10,5 mies. [6,4; 18,9]		9,2 mies. [8,0; 15,7]		
Mutacja RAS lub BRAF						
PFS	296	7,3 mies. [6,3; 7,7]	305	8,0 mies. [7,5; 9,0]	HR = 1,24 [1,02; 1,49]	0,03
OS		15,3 mies. [12,7; 17,6]		18,0 mies. [15,9; 20,8]		
Brak mutacji genu KRAS w eksonie 2; inne mutacje RAS lub BRAF						
PFS	75	6,7 mies. [5,3; 8,2]	86	7,3 mies. [5,7; 8,0]	HR = 1,05 [0,73; 1,52]	0,80
OS		14,5 mies. [10,4; 18,5]		15,8 mies. [11,9; 18,8]		

NO – nie oszacowano.

Tabela 49.
Skuteczność w oparciu o status genów RAS

Punkt końcowy	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		HR [95% CI]	p
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]		
Mutacja genu KRAS w eksonie 2						
PFS (pierwotna analiza)	221	7,3 mies. [6,3; 8,0]	219	8,8 mies. [7,7; 9,4]	HR = 1,29 [1,04; 1,62]	0,02
OS	221	Pierwotna analiza		19,3 mies. [16,5; 21,8]	HR = 1,24 [0,98; 1,57]	0,07
		Przedłużona analiza	15,5 mies. [13,1; 17,6]	19,2 mies. [16,2; 21,5]		
Brak mutacji genu KRAS w eksonie 2; inne mutacje RAS						
PFS (pierwotna analiza)	51	7,3 mies. [5,3; 9,2]	57	8,0 mies. [6,4; 11,3]	HR = 1,28 [0,79; 2,07]	0,33
OS	51	Pierwotna analiza		18,3 mies. [13,0; 23,2]	HR = 1,29 [0,79; 2,10]	0,31
		Przedłużona analiza	17,1 mies. [10,8; 19,4]	17,8 mies. [13,0; 23,2]		
Mutacje RAS						
PFS (pierwotna analiza)	272	7,3 mies. [6,3; 7,9]	276	8,7 mies. [7,6; 9,4]	HR = 1,31 [1,07; 1,60]	0,008
OS	272	Pierwotna analiza		19,2 mies. [16,7; 21,8]	HR = 1,25 [1,02; 1,55]	0,03
		Przedłużona analiza	15,6 mies. [13,4; 17,9]	18,7 mies. [16,5; 21,5]		

Tabela 50.
Bezpieczeństwo w badaniu PRIME dla pacjentów z mutacją genów RAS

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	GRADE
AE ogółem	266/268 (99%)	273/275 (99%)	1,00 [0,99; 1,01]	RD = -0,00 [-0,01; 0,01]	W
Najgorszy stopień 3	153/268 (57%)	146/275 (53%)	1,08 [0,92; 1,25]	RD = 0,04 [-0,04; 0,12]	W
Najgorszy stopień 4	63/268 (24%)	55/275 (20%)	1,18 [0,85; 1,62]	RD = 0,04 [-0,03; 0,10]	S
Najgorszy stopień 5	19/268 (7%)	10/275 (4%)	1,95 [0,92; 4,12]	RD = 0,03 [-0,003; 0,07]	S
SAE ogółem	121/268 (45%)	84/275 (31%)	1,48 [1,18; 1,85]	NNH = 6 [4; 15]	S
SAE prowadzące do zaprzestania stosowania leku	60/268 (22%)	37/275 (13%)	1,66 [1,15; 2,42]	NNH = 11 [6; 39]	S

17.5. Wpływ wystąpienia hipomagnezemia na PFS i OS

Tabela 51.
Skuteczność panitumumabu w zależności od obecności hipomagnezemia w populacji z dzikim typem genu KRAS [97]

Punkt końcowy	Pacjenci z hipomagnezemia ¹⁾		Pacjenci bez hipomagnezemia ¹⁾		Istotność statystyczna różnicy	P
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]		
PFS	168	10,8 [9,4; 12,9]	154	8,9 [7,3; 11,3]	HR = 0,80 [0,62; 1,02]	0,07
OS	168	27,5 [23,5; 32,8]	154	21,2 [17,9; 27,1]	HR = 0,68 [0,52; 0,90]	0,006

1) Grupa PMAB + FOLFOX-4

17.6. Badania w toku

Tabela 52.
Zestawienie badań w toku dotyczących panitumumabu w mCRC

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania		Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)
					1.	2.	
NCT00885885 ,EudraCT:2008-006766-28 (II faza)	RCT, O	Zakończona rekrutacja	Dorośli pacjenci z mCRC z przerzutami w wątrobie i z dziką formą genu KRAS, dozwolona wcześniejsza CHT adjuwantowa i/lub radioterapia	80	FOLFOX-4 +PMAB	FOLFIRI + PMAB	05.2009/02.2013 (Spanish Cooperative Group for Gastrointestinal Tumour Therapy)
NCT01328171 (II faza)	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z nieresekcyjnym mCRC, w I linii leczenia, z dziką formą genu KRAS, dozwolona wcześniejsza CHT adjuwantowa zakończona >6 mies.	93	FOLFOXIRI+ PMAB	FOLFOX IRI	04.2011/12.2016 (AIO-Studien-gmbH)

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramie badania		Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)
					1.	2.	
NCT00819780 EudraCT:200 8-004281-71 (II faza)	RCT, O	Przed etapem rekrutacji	Dorośli pacjenci z nieresekcyjnym mCRC, leczeni w I linii, z dzką formą genu KRAS	285	PMAB+ mFOLFOX6	Bewacyz umab+m FOLFOX 6	02.2009/03.2015 (Amgen)

O – badanie otwarte; Z – badanie podwójnie zaślepienie

17.7. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 53.
Badania wykluczone z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia

Lp.	Badanie [ref]	Obszar niezgodności	Opis
1.	Amado 2008 [142]	Interwencja	Porównanie PMAB + BSC vs BSC
2.	Argiles 2012 [143]	Metodyka	Praca pogładowa na temat zastosowania PMAB w leczeniu CRC
3.	Buyse 2007 [134]	Metodyka	Opracowanie wtórne dotyczące wykorzystania PFS jako zastępczego PK
4.	Chakravarty 2008 [144]	Metodyka	Opracowanie wtórne dotyczące wykorzystania PFS jako zastępczego PK
5.	Chibaudel 2011a [145]	Metodyka	Analiza 3 badań (<i>pooled analysis</i>)
6.	Chibaudel 2011b [146]	Metodyka	Opracowanie wtórne (<i>prognostic model</i>)
7.	Cunningham 2009 [147]	Interwencja	Porównanie FOLFOX-4 vs 5-FU lub 5-FU/LV
8.	Diaz-Rubio 2007 [148]	Interwencja	Porównanie XELOX vs FUOX
9.	Doi 2009 [149]	Metodyka / Populacja	Badanie I fazy dotyczące bezpieczeństwa i farmakokinetyki PMAB (nRCT) w populacji azjatyckiej
10.	Efficace 2004 [150]	Metodyka	Opracowanie wtórne na temat metod oceny jakości życia związanej ze zdrowiem
11.	Fakih 2011 [151]	Metodyka	Ocena badania PRIME
12.	Fawcett 2012 [152]	Metodyka	Opis metodyki, brak wyników
13.	Fuloria 2012 [153]	Metodyka	Opracowanie wtórne na temat profilu bezpieczeństwa terapii antyangiogennych w leczeniu mCRC
14.	Gill 2011 [154]	Metodyka	Opracowanie wtórne dotyczące wykorzystania PFS jako zastępczego PK
15.	Giusti 2007 [155]	Interwencja	Porównanie PMAB + BSC vs BSC
16.	Giusti 2009 [156]	Interwencja	Porównanie BEV + PMAB vs BEV
17.	Giusti 2009 [156]	Interwencja	DUBEL. Porównanie Bew + PMAB vs Bew
18.	Goldberg 2002 [157]	Interwencja	Porównanie IFL vs FOLFOX
19.	Hebbar 2012 [158]	Interwencja	Porównanie FOLFOX-4 vs FOLFOX-7
20.	Herbertson 2008 [159]	Metodyka	Protokół do przeglądu systematycznego
21.	Hoy 2006 [160]	Metodyka	Opracowanie wtórne na temat zastosowania PMAB w leczeniu mCRC
22.	Kalofonos 2005 [161]	Interwencja	Porównanie IRI/LV/5-FU vs OXA/LV/5-FU
23.	Kalofonos 2010 [162]	Interwencja	Porównanie IFL vs IFL + OX/FU/LV
24.	Kohne 2012 [163]	Metodyka	Badanie jednoramienne (PMAB+FOLFIRI)

Lp.	Badanie [ref]	Obszar niezgodności	Opis
25.	Lacouture 2010 [139]	Interwencja	Leczenie zmian skórnych wywołanych PMAB (leczenie <i>pre-emptive</i> vs <i>reactive</i>)
26.	Lopez-Gomez 2012 [164]	Metodyka	Opracowanie wtórne na temat długotrwałej terapii PMAB u pacjentów z mCRC
27.	Lopez Lopez 2011 [112]	Metodyka	Badanie nRCT dotyczące skuteczności PMAB w praktyce klinicznej
28.	Loupakis 2012 [131]	Metodyka	Opracowanie wtórne na temat skuteczności przeciwciał anti-EGFR w I linii leczenia mCRC
29.	Louvet 2001 [165]	Metodyka	Opracowanie wtórne dotyczące wykorzystania PFS jako zastępczego PK
30.	Lubner 2010 [166]	Metodyka	Badanie nRCT
31.	Massuti 2006 [167]	Interwencja	Porównanie XELOX vs FUOX
32.	Nie 2009 [168]	Metodyka	Metaanaliza dotycząca oceny skuteczności i bezp. terapii anti-EGFR u pacjentów z mCRC
33.	Odom 2011 [169]	Interwencja	Porównanie PMAB + BSC vs BSC
34.	Oliner 2011 [170]	Interwencja	Porównanie PMAB + BSC vs BSC
35.	Peeters 2009 [171]	Interwencja	Porównanie PMAB + BSC vs BSC
36.	Peeters 2010a [172]	Interwencja	Porównanie PMAB + BSC vs BSC
37.	Peeters 2010b [138]	Interwencja	Porównanie PMAB + FOLFIRI vs FOLFIRI w II linii leczenia
38.	Peeters 2011 [173]	Metodyka	Analiza 3 badań pod względem wykorzystania mutacji w genie KRAS jako czynników prognostycznych i predykcyjnych
39.	Peeters 2012a [174]	Metodyka	Analiza 3 badań pod względem wykorzystania mutacji w genie KRAS jako czynników prognostycznych i predykcyjnych
40.	Peeters 2012b [175]	Metodyka	Opracowanie wtórne dotyczące zastosowania PMAB w skojarzeniu z CTH w leczeniu mCRC
41.	Peeters 2012c [106]	Metodyka	Analiza 3 badań pod względem wykorzystania mutacji w genie KRAS jako czynników prognostycznych i predykcyjnych
42.	Petrelli 2012a [176]	Metodyka	Metaanaliza dotycząca oceny ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych podczas stosowania przeciwciał anti-EGFR
43.	Petrelli 2012b [177]	Metodyka	Metaanaliza dotycząca oceny wpływu terapii anti-EGFR na resekcyjność, odpowiedź na leczenie i przeżycie pacjentów z mCRC
44.	Popov 2006 [178]	Metodyka	Badanie nRCT
45.	Poulin-Costello 2013 [179]	Interwencja	Porównanie PMAB + BSC vs BSC
46.	Price 2009 [180]	Metodyka	Analiza 4 badań dotycząca bezpieczeństwa terapii PMAB w skojarzeniu z CTH
47.	Punt 2008 [181]	Typ publikacji	List do redakcji
48.	Saad 2010 [182]	Metodyka	Opracowanie wtórne dotyczące wykorzystania PFS jako zastępczego PK
49.	Salazar 2008 [183]	Metodyka	Analiza ekonomiczna
50.	Saltz 2008 [184]	Interwencja	Wyn ki dla porównania BEV + CHT vs PLC + CHT
51.	Sidhu 2011 [185]	Metodyka	Opracowanie wtórne dotyczące wykorzystania PFS jako zastępczego PK
52.	Siena 2007 [186]	Interwencja	Porównanie PMAB + BSC vs BSC
53.	Thaler 2012 [187]	Metodyka, interwencja	Badanie jednoramienne, PMAB+FOLFIRI
54.	Trillet-Lenoir 2002 [188]	Metodyka	Opracowanie wtórne na temat oceny odpowiedzi na leczenie
55.	Van Cutsem 2007 [189]	Interwencja	Porównanie PMAB + BSC vs BSC

Lp.	Badanie [ref]	Obszar niezgodności	Opis
56.	Van Cutsem 2008 [190]	Metodyka	Badanie nRCT
57.	Weeraratne 2011 [191]	Metodyka	Badanie nRCT

BSC – leczenie podtrzymujące (*best supportive care*); PK – punkt końcowy; CTH – chemioterapia;