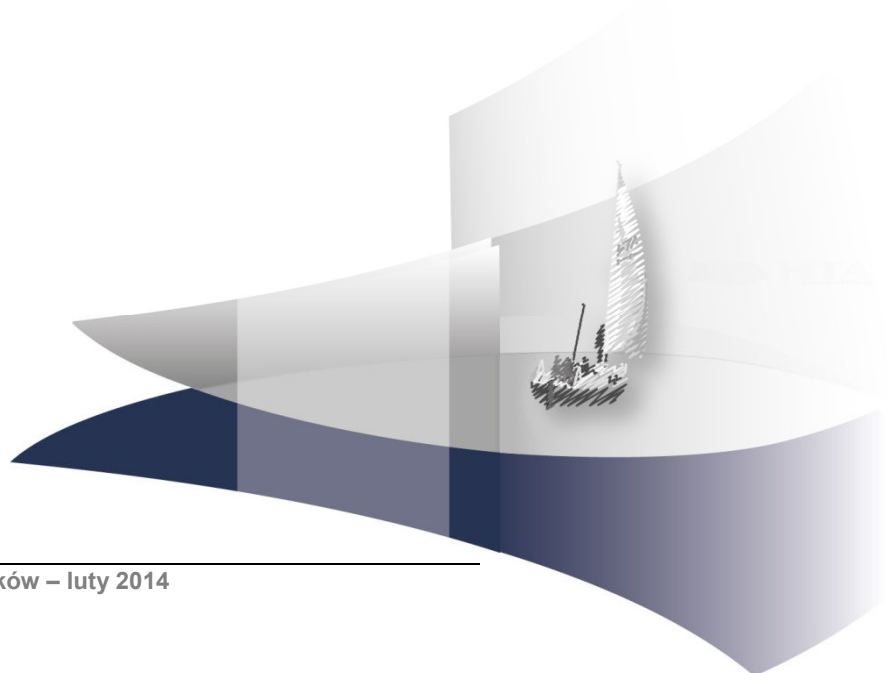


ANALIZA KLINICZNA

**OCENA PORÓWNAWCZA PANITUMUMABU, CETUKSYMABU
ORAZ BEWACYZUMABU SKOJARZONYCH Z CHEMIOTERAPIĄ
W I LINII LECZENIA PRZERZUTOWEGO RAKA JELITA GRUBEGO
U PACJENTÓW, U KTÓRYCH NIE STWIERDZONO MUTACJI
GENÓW Z RODZINY RAS (TYP DZIKI GENÓW KRAS I NRAS)**

Wersja 1.00



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	6
STRESZCZENIE	9
1. WSTĘP.....	13
1.1. Cel analizy.....	13
2. PROBLEM ZDROWOTNY	14
2.1. Definicja.....	14
2.2. Epidemiologia.....	14
2.3. Etiologia i patogenez.....	17
2.4. Rozpoznanie	19
2.5. Przebieg choroby	21
2.6. Rokowanie.....	22
2.7. Leczenie.....	23
2.7.1. Podstawowe informacje	23
2.7.2. Warianty schematu FOLFOX	25
2.7.3. Ograniczenia standardowej chemioterapii	27
2.7.4. Typowanie pacjentów pod względem mutacji	28
2.7.5. Terapia celowana – leczenie nakierowane na blokadę receptorów EGFR	29
2.7.6. Niespecyficzne terapie biologiczne – leczenie nakierowane na blokadę czynnika VEGF	30
3. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI	31
3.1. Panitumumab.....	31
3.2. Cetuksymab	33
3.3. Bewacyzumab.....	36
4. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	38
4.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	38
4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	38
4.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej	38
4.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	39
4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	40
4.3.1. Strategia wyszukiwania.....	40
4.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	41

4.3.3.	Selekcja odnalezionych publikacji.....	41
4.3.4.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych.....	42
4.4.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	43
4.5.	Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	43
4.6.	Analiza statystyczna wyników.....	43
4.6.1.	Porównanie bezpośrednie.....	43
4.6.2.	Porównanie pośrednie.....	43
5.	WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH.....	45
5.1.	Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	45
5.2.	Charakterystyka włączonych badań.....	48
5.2.1.	Porównanie PMAB vs CET.....	48
5.2.2.	Porównanie PMAB vs BEV.....	49
5.2.3.	Porównanie CET vs BEV.....	50
5.2.4.	Analiza homogeniczności.....	51
6.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ.....	57
6.1.	Panitumumab vs cetuksymab.....	57
6.1.1.	Panitumumab + FOLFOX vs FOLFOX.....	57
6.1.2.	Cetuksymab + FOLFOX vs FOLFOX.....	62
6.2.	Panitumumab vs bewacyzumab.....	69
6.2.1.	Populacja pacjentów bez mutacji genów z rodziny RAS.....	69
6.2.2.	Populacja pacjentów bez mutacji genu KRAS.....	71
6.3.	Cetuksymab vs bewacyzumab.....	74
6.3.1.	Populacja pacjentów bez mutacji genów z rodziny RAS.....	74
6.3.2.	Populacja pacjentów bez mutacji genu KRAS.....	75
6.3.3.	Analiza bezpieczeństwa.....	77
6.4.	Podsumowanie analizy klinicznej.....	78
7.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA.....	81
8.	WNIOSKI KOŃCOWE.....	87
9.	OPRACOWANIA WTÓRNE.....	90
10.	OGRANICZENIA.....	94
11.	DYSKUSJA.....	95
12.	BIBLIOGRAFIA.....	97

13. SPIS TABEL	106
14. SPIS RYSUNKÓW.....	109
15. ANEKS.....	110
15.1. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach informacji medycznej.....	110
15.2. Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad.....	114
15.3. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej	115
15.4. Analizy w podgrupach, pacjenci bez mutacji genu KRAS	121
15.4.1. Badanie PRIME – analiza w podgrupach.....	121
15.4.2. Badanie OPUS – analiza w podgrupach.....	122
15.4.3. Badanie PEAK – analiza w podgrupach.....	123
15.4.4. Badanie FIRE-3 – analiza w podgrupach.....	124
15.5. Badania w toku.....	124
15.6. Lista badań wykluczonych z analizy	126

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie/a niepożądane (<i>Adverse event(s)</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BEV	Bewacyzumab
BRAF	Gen będący homologiem wirusowego onkogenu v-raf mięsaka mysiego (<i>v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1</i>)
CAPOX (XELOX)	Schemat chemioterapii (kapecytabina + oksaliplatyna). Nazwa zamiennie stosowana z XELOX
CET	Cetuksymab
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete response</i>)
CTH	Chemioterapia
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 (5-FU)	Fluorouracyl
HR	Hazard względny/ryzyko względne (<i>Hazard ratio</i>)

i.v.	Podanie dożylne (<i>In venam</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention-to treat analysis</i>)
KRAS	Gen z rodziny RAS (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog)
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
ND	Nie dotyczy
Nk	Liczebność populacji grupy kontrolnej
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego u jednego pacjenta w określonym czasie (<i>Number Needed To Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednego z nich w określonym czasie (<i>Number Needed To Treat</i>)
NRAS	Gen z rodziny RAS (<i>Neuroblastoma rat sarcoma Viral (V-Ras) oncogene homolog</i>)
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
ORR	Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (<i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
p	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
pc	Powierzchnia ciała
PD	Progresja choroby (<i>disease progression</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-free survival</i>)

PMAB	Panitumumab
p.o.	Podanie doustne (<i>Per os</i>)
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per protocol</i>)
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (<i>Partial response</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RAS	Rodzina genów, do której należą geny KRAS, NRAS i HRAS (<i>Rat sarcoma</i>)
RB	Korzyść względna (<i>Relative benefit</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyk (<i>Risk difference</i>)
RECIST	Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych (<i>Response evaluation criteria in solid tumors</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie/a niepożądane (<i>Serious adverse event(s)</i>)
SD	Stabilna choroba (<i>Stable disease</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłonna (<i>Vascular endothelial growth factor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem niniejszej analizy było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa panitumumabu (PMAB), cetuksymabu (CET) oraz bewacuzymabu (BEV) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu I linii przerzutowego raka jelita grubego (mCRC) u pacjentów z brakiem mutacji genów z rodziny RAS (typ dziki genów KRAS i NRAS).

■ 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 między sobą PMAB, CET oraz BEV w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z brakiem mutacji w genach z rodziny RAS (typ dziki genów KRAS i NRAS) w I linii leczenia mCRC. Selekcja odnalezionych prac była dokonywana przez dwóch niezależnych analityków.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 1967 publikacji. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 51 pozycji. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniały 3 badania RCT opisane w 22 publikacjach. Dodatkowo do analizy włączono badanie PRIME odnalezione w ramach wcześniej przeprowadzonej analizy klinicznej. [1]

Wśród odnalezionych badań RCT żadne nie porównywało bezpośrednio PMAB i CET. Odnaleziono natomiast badania porównujące każdy z tych leków dodany do schematu FOLFOX-4 z FOLFIRI, co umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną.

Ponadto do analizy klinicznej włączono 2 badania RCT bezpośrednio porównujące preparaty anti-EGFR z bewacuzumabem, w tym jedną pracę oceniającą PMAB z BEV w terapii dodanej do mFOLFOX-6 (PEAK) oraz jedną ukierunkowaną na porównanie CET i BEV w skojarzeniu z FOLFIRI (FIRE-3).

Uwzględnione w analizie badania miały charakter wielośrodkowych randomizowanych prób klinicznych w układzie grup równoległych, przeprowadzanych z udziałem dorosłych pacjentów dotychczas nieleczonych z powodu mCRC. W badaniach wyróżniano subpopulacje m.in. pacjentów bez mutacji genów z rodziny RAS oraz bez mutacji genu KRAS. Wykazano bowiem, że stosowanie leków biologicznych anti-EGFR, takich jak CET czy PMAB u pacjentów ze zmutowanym genem z rodziny RAS, pogarsza ich rokowanie odnośnie do przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji. Jakość metodologiczna włączonych badań wahała się w przedziale od 1 do 3 pkt w 5-punktowej skali Jadad.

■ Wyniki analizy skuteczności

PMAB vs CET skojarzone z FOLFOX-4

W badaniu PRIME wykazano, że dodanie PMAB do FOLFOX-4 u pacjentów bez mutacji w obrębie:

- genów z rodziny RAS przyczynia się do istotnego statystycznie:
 - **wydłużenia** przeżycia wolnego od progresji (PFS: 10,1 mies. vs 7,9 mies.; HR = 0,72 [0,58; 0,90]),
 - **wydłużenia** przeżycia całkowitego (OS: 26,0 mies. vs 20,2 mies.; HR = 0,78 [0,62; 0,99]; p = 0,04);
- genu KRAS przyczynia się do istotnego statystycznie:
 - **wydłużenia** PFS (9,6 mies. vs 8,0 mies.; HR = 0,80 [0,66; 0,97]),
 - **wydłużenia** OS w analizie w dłuższym okresie obserwacji, tj. gdy zmarło ponad 80% chorych włączonych do badania (23,8 mies. vs 19,4 mies.; HR = 0,83 [0,70; 0,98]; p = 0,03),
 - **zwiększenia** odsetka pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie (55% vs 47%; RB = 1,17 95%CI [1,001; 1,36]), przy braku statystycznie istotnych różnic między grupami odnośnie do odpowiedzi całkowitej i stabilnej choroby (stosowano definicje odpowiedzi na leczenie zgodne z kryteriami RECIST).

W badaniu OPUS wykazano, że dodanie CET do FOLFOX-4 u pacjentów bez mutacji w obrębie:

- genów z rodziny RAS przyczynia się do istotnego statystycznie:
 - **wydłużenia** PFS (12,0 mies. vs 5,8mies.; HR = 0,43 [0,21; 0,88]; p = 0,0018),
 - **zwiększenia** odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie (61,1% vs 30,4%, p = 0,008; RB = 2,01 [1,21; 3,34]; NNT = 4 [2; 11])
 - przy braku istotnych statystycznie różnic między grupami pod względem OS;
- genu KRAS przyczynia się do istotnego statystycznie:
 - **wydłużenia** PFS (8,3 mies. vs 7,2 mies.; HR = 0,56 [0,38; 0,86]; p = 0,0064),
 - **zwiększenia** odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie (stosowano definicje odpowiedzi na leczenie zgodne z kryteriami WHO),
 - przy braku istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami względem OS.

Porównanie pośrednie z wykorzystaniem wyników badań PRIME i OPUS wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy PMAB i CET dodanymi do schematu FOLFOX-4 odnośnie do punktów końcowych zależnych od czasu (PFS, OS), zarówno w populacji pacjentów bez mutacji KRAS, jak i bez mutacji genów z rodziny RAS. Ponadto w populacji bez mutacji w genie KRAS nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy PMAB oraz CET pod względem całkowitej odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie, obiektywnej odpowiedzi na leczenie, a także pod względem resekcyjności przerzutów w populacji bez mutacji genu KRAS.

PMAB vs BEV skojarzone z mFOLFOX-6

W badaniu PEAK zastosowanie PMAB + mFOLFOX-6 w porównaniu z BEV + mFOLFOX-6 u pacjentów bez mutacji w obrębie:

- genów z rodziny RAS:
 - **istotnie statystycznie wydłuża** PFS (13,0 mies. vs 10,1 mies.; HR = 0,66 [0,46; 0,95]; p = 0,03),
 - wydłuża OS (41,3 vs 28,9 mies.) a zaobserwowana różnica znajduje się blisko granicy istotności statystycznej (HR = 0,63 [0,39; 1,02]; p = 0,058),

- nie powoduje istotnych statystycznie różnic między grupami odnośnie odpowiedzi na leczenie;
- genu KRAS:
 - **istotnie statystycznie wydłuża** OS (34,2 mies. vs 24,3 mies.; HR = 0,62 [0,44; 0,89]; p = 0,009), natomiast
 - cechuje się porównywalnym wpływem na PFS (10,9 mies. vs 10,1 mies.; HR = 0,84 [0,64; 1,11]; p = 0,22),
 - oraz podobnym odsetkiem pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (58% vs 54%, RB = 1,08 [0,88; 1,33]).

CET vs BEV skojarzone z FOLFIRI

W badaniu FIRE-3 zastosowanie CET + FOLFIRI w porównaniu z BEV + FOLFIRI u pacjentów bez mutacji w obrębie:

- genów z rodziny RAS:
 - **istotnie statystycznie wydłuża** OS (33,1 mies. vs 25,6 mies.; HR = 0,70 [0,53; 0,92]; p = 0,011), natomiast
 - cechuje się porównywalnym wpływem na PFS (10,4 mies. vs 10,2 mies.; HR = 0,93 [0,74; 1,17]; p = 0,54),
 - oraz podobnym odsetkiem pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (65,5% vs 59,6%; RB = 1,10 [0,93; 1,29]);
- genu KRAS:
 - **istotnie statystycznie wydłuża** OS (28,7 mies. vs 25,0 mies.; HR = 0,77 [0,62; 0,96]; p = 0,017),
 - **istotnie statystycznie zwiększa** odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie w grupie CET + FOLFIRI niż w grupie BEV + FOLFIRI (4,4% vs 1,4%, RB = 3,23 [1,06; 9,79], NNT = 34 [18; 289]),
 - **istotnie statystycznie zwiększa** odsetek pacjentów ze stabilną chorobą w grupie BEV + FOLFIRI niż w grupie CET + FOLFIRI (28,8% vs 17,8%; RR = 0,62 [0,46; 0,84], NNT = 10 [6; 24]),
 - cechuje się porównywalnym wpływem na PFS (10,0 mies. vs 10,3 mies.; HR = 1,06 [0,88; 1,26]; p = 0,547).

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

PMAB vs CET skojarzone z FOLFOX-4

W badaniu PRIME, w populacji z brakiem mutacji w obrębie genu KRAS, działania niepożądane wystąpiły u 84% pacjentów leczonych schematem PMAB + FOLFOX-4 oraz u 68% chorych otrzymujących schemat FOLFOX-4 (RR = 1,21 [1,11; 1,32]; NNH = 6 [4; 12]). Działania niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 82% osób otrzymujących PMAB + FOLFOX-4 oraz u 63% osób leczonych samym schematem FOLFOX-4 (RR = 1,30 [1,18; 1,43]; NNH = 5). Ponadto, dodanie PMAB do FOLFOX-4 zwiększa ryzyko występowania objawów skórnych, biegunki, hipokaliemii, zmęczenia, zapalenia błony śluzowej i zanokcicy.

W badaniu OPUS, w populacji z genem KRAS bez mutacji, w grupie CET + FOLFOX-4 w porównaniu z grupą FOLFOX-4 wyższe było ryzyko występowania AE stopnia 3/4 (RR = 1,28 [1,07; 1,53]; NNH = 5 [3; 19]), wysypki (RR = 22,43 [1,33; 379,67]; NNH = 9 [5; 25]) oraz reakcji skórnych (RR = 36,60 [2,22; 602,48]; NNH = 5 [3; 10]).

PMAB vs BEV skojarzone z mFOLFOX-6

W populacji bez mutacji KRAS oraz w populacji bez mutacji genów z rodziny RAS nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów z SAE oraz AE prowadzących do zaprzestania stosowania leku. W populacji pacjentów bez mutacji KRAS analiza występowania poszczególnych działań niepożądanych wszystkich stopni wykazała, że stosowanie terapii PMAB + mFOLFOX-6 istotnie statystycznie zwiększa ryzyko występowania chorób skóry, hipomagnezdemii, zapalenia błony śluzowej, zapalenia jamy ustnej, hipokaliemii,

trombocytopenii, spadku masy ciała, zanokcicy, gorączki, zapalenia spojówek i zapalenia warg. Terapia BEV + mFOLFOX-6 w sposób znaczący zwiększa natomiast ryzyko wystąpienia nadciśnienia, wycieku z nosa oraz bólu jamy ustnej i gardła.

CET vs BEV skojarzone z FOLFIRI

W badaniu FIRE-3 porównującym CET + FOLFIRI z BEV + FOLFIRI nie raportowano wyników dotyczących bezpieczeństwa w analizowanych populacjach. Dostępna jest jednak analiza bezpieczeństwa dla populacji ze zmutowanym genem KRAS, w której stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych typowych dla terapii anty-EGFR w grupie CET + FOLFIRI (wyższy odsetek pacjentów z wysypką trądzikopodobną w grupie CET) oraz działań niepożądanych typowych dla BEV (wyższy odsetek pacjentów z nadciśnieniem w grupie stosującej BEV). Ponadto, w grupie CET + FOLFIRI zanotowano wyższe odsetki pacjentów z leukopenią, neutropenią oraz hepatotoksycznością, natomiast w grupie BEV + FOLFIRI zanotowano wyższe odsetki pacjentów z biegunką i zdarzeniami zakrzepowymi, jednakże różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły istotności statystycznej.

■ **Wnioski końcowe**

Zarówno PMAB, jak i CET stosowane w skojarzeniu ze schematem FOLFOX-4 są skutecznymi lekami w terapii I linii mCRC u dorosłych pacjentów z brakiem mutacji w obrębie genów z rodziny RAS.

W terapii I linii mCRC u dorosłych pacjentów z brakiem mutacji w genach z rodziny RAS dodanie PMAB do schematu mFOLFOX-6 wydaje się opcją skuteczniejszą niż dodanie BEV do mFOLFOX-6.

W terapii I linii mCRC u dorosłych pacjentów z brakiem mutacji w genach z rodziny RAS dodanie CET do schematu FOLFIRI wydaje się skuteczniejsze niż dodanie BEV do FOLFIRI.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy

Celem analizy było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa panitumumabu, cetuksymabu oraz bewacyzumabu dodanych do chemioterapii w terapii I linii przerzutowego raka jelita grubego (mCRC) u pacjentów z brakiem mutacji genów z rodziny RAS (typ dziki genów KRAS i NRAS). Niniejsza analiza została opracowana jako uzupełnienie wcześniej opracowanej analizy klinicznej dotyczącej oceny efektywności klinicznej dodania panitumumabu do schematu FOLFOX-4. [1]

Populacja

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

Oceniane interwencje

- panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią, podawany na cykl chemioterapii w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (6 mg/kg mc *i.v.* raz na dwa tygodnie)
- cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią, podawany dwa razy na cykl chemioterapii w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (dawka początkowa to 400 mg/m² pc *i.v.*; każda kolejna cotygodniowa dawka 250 mg/m² pc *i.v.*)
- bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią, podawany raz na cykl chemioterapii w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (5 mg/kg mc lub 10 mg/kg mc *i.v.* co 2 tygodnie lub 7,5 mg/kg mc lub 15 mg/kg mc *i.v.* co 3 tygodnie)

Punkty końcowe

- przeżycie całkowite
- przeżycie wolne od progresji
- odpowiedź na leczenie
- resekcja przerzutów
- działania niepożądane

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 zawęża 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 ponad 1,2 mln przypadków zachorowań na raka jelita grubego obejmujących zarówno kobiety jak i mężczyzn. Śmiertelność spowodowana tego typu nowotworem 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

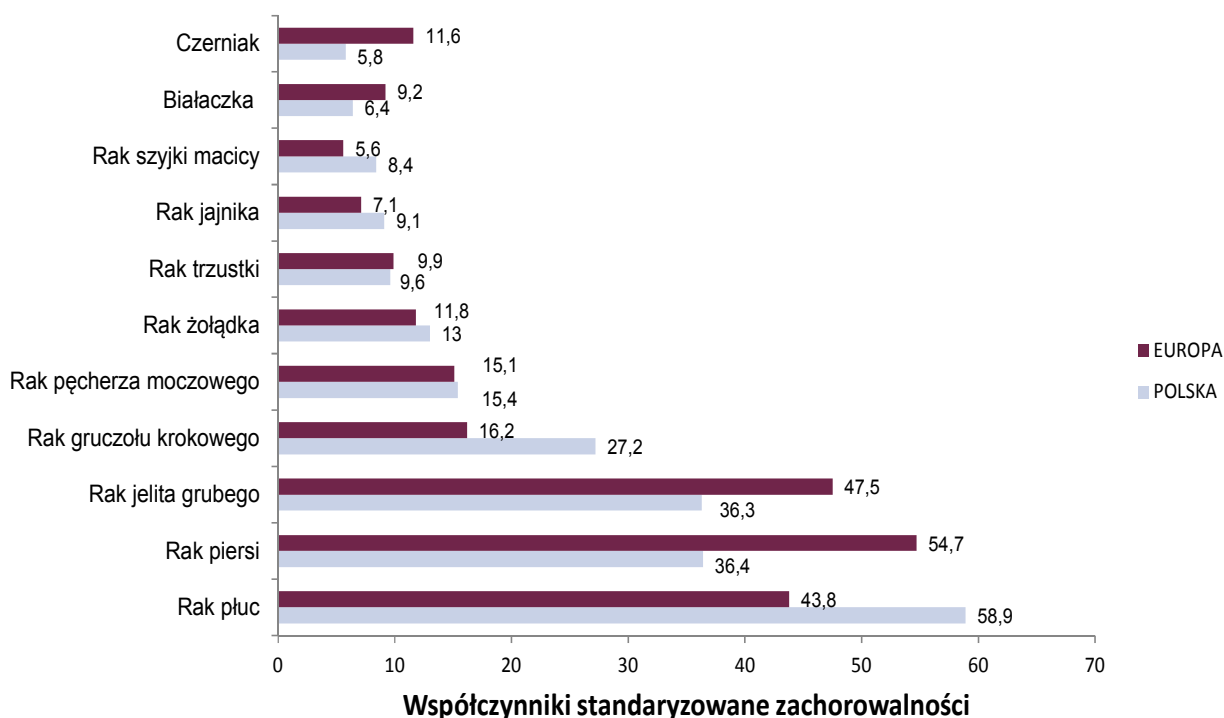
Płeć	C-18	C-19	C-20	C-21	C-18–C-21 ^a
Zgony (liczba osób)					
Kobiety	3 293	142	1277	149	4861
Mężczyźni	3 768	176	1852	163	5959
Ogółem	7061	318	3129	312	10820

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

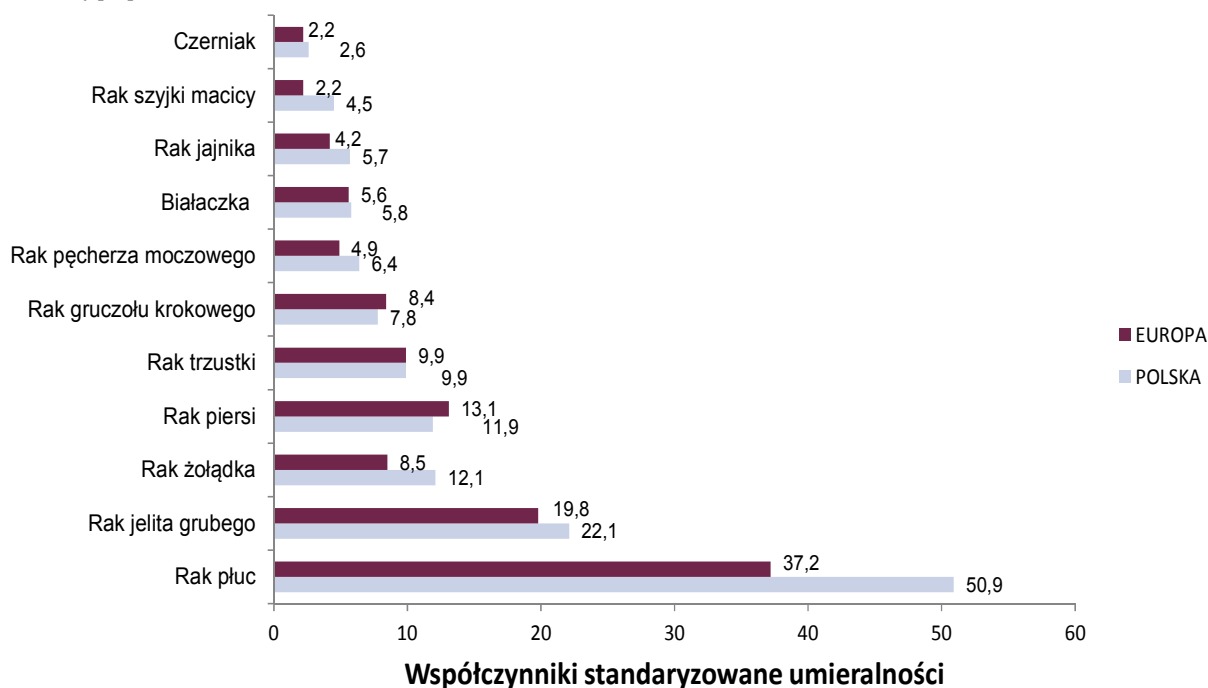
Rak jelita grubego jest trzecim co do częstości zachorowań u mężczyzn i drugim u kobiet nowotworem w Polsce. Pod względem umieralności rak jelita grubego zajmuje odpowiednio drugie i trzecie miejsce dla mężczyzn i kobiet w Polsce. [11] Współczynniki zachorowalności i umieralności na raka jelita grubego 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 Lyncha. 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 Lyncha (dziedziczny rak niezwiązany z polipowatością). Zespół Lyncha 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 z rodziny 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 z rodziny RAS (onkogeny RAS) powodują aktywację zdolności podziałowych komórek i ich niepostrzeżone namnażanie się. W obrębie rodziny genów z rodziny 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. [33]

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 niedokrwistość 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 Dukesa, 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 podsurowiczą 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 podsurowiczej albo w niepokrytych otrzewną tkankach okołookrężniczych lub okołodobytniczych; 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%
Oplucna	11%
Kości	10%
Skóra i OUN	8%

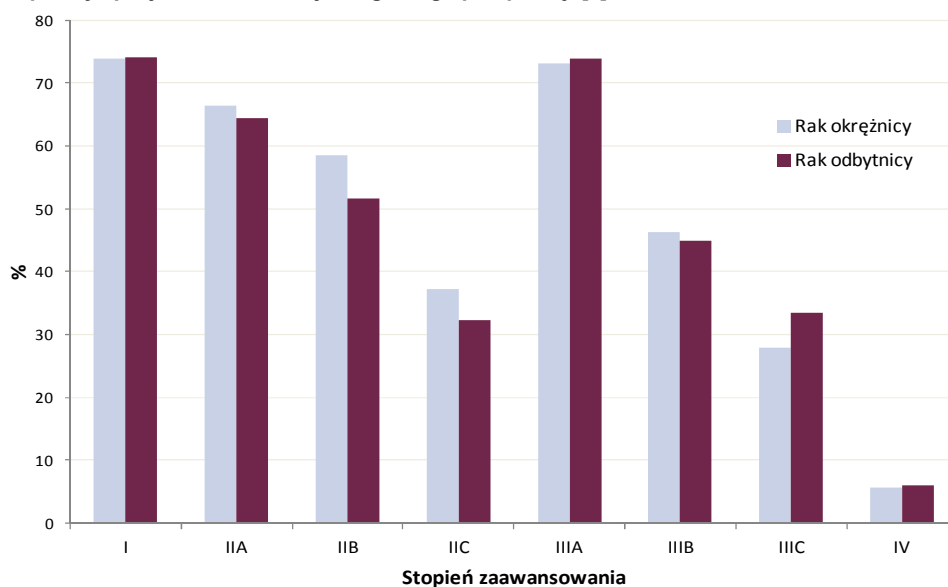
OUN – ośrodkowy układ nerwowy

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 (CRTH). Zarówno RTH jak i CRTH jest postępowaniem z wyboru u chorych leczonych w sposób skojarzony. [29] Wskazaniem do leczenia uzupełniającego (CTH, RTH, CRTH) 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 bewacyzumab (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 irynotekaniem	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 oznaczają się numerami 1–7 (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 (wlew ciągły w czasie 22 h w dniu 1 i 2,

lub wlew ciągły przez 46 h rozpoczynający się w dniu 1). FOLFOX-4 jest najczęściej stosowanym i najlepiej przebadanym wariantem, aczkolwiek coraz częściej stosuje się również schematy FOLFOX-6 i FOLFOX-7, gdyż zawierają one większą dawkę oksaliplatyny (odpowiednio 100 i 130 mg/m²). [55, 56] Zmodyfikowany schemat FOLFOX-6 (mFOLFOX-6) różni się od FOLFOX-6 dawką oksaliplatyny (odpowiednio 85 mg/m² i 100 mg/m²), a także dawką fluorouracylu, która w FOLFOX-6 wynosi 2400–3000 mg/m² w 46-h wlewie, natomiast w schemacie mFOLFOX-6 jest to 2400 mg/m² w 46-h wlewie. [56, 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 1–2)
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)	2400 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 46 h (dzień 1–2)
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 1–2)

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 [61, 62]	FOLFOX (tj. mFOLFOX-6)

Wytyczne	Zalecany schemat
NICE 2011 [63]	FOLFOX
SIGN 2011 [64]	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. [65] 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 FOLFOX-4 i 80,8% pacjentów w grupie mFOLFOX-6 ($p = 0,755$). [66] 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. [67]

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. [68, 69] 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. [69, 70]

2.7.4. Typowanie pacjentów pod względem mutacji

W przypadku terapii nakierowanych na odpowiednie cele molekularne bardzo istotne znaczenie ma określanie kryteriów predykcyjnych odpowiedzi na leczenie. Sama identyfikacja „celu molekularnego” może być niewystarczająca ze względu na występowanie u pacjentów specyficznych mutacji, które blokują uzyskanie pożądanego efektu biologicznego stosowanych interwencji. Tym samym, ważne jest poprzedzenie rozpoczęcia tego typu leczenia, etapem typowania pacjentów pod względem występowania specyficznych mutacji. [71] Wśród chorych na mCRC szczególnie istotne jest wstępne określenie statusu genów z rodziny RAS, bowiem wystąpienie w ich obrębie mutacji prowadzi do niewymagającej sygnału aktywacji proliferacji komórek i zniesienia efektu klinicznego terapii nakierowanej, której mechanizm opiera się na blokadzie tego sygnału. Standardem w ocenie statusu genów z rodziny RAS jest analiza utrwalonej w formalinie tkanki nowotworowej, która zatopiona zostaje w bloczku parafinowym. Na świecie, w tym także w Polsce stosuje się różne metody molekularne oceniające status genów z rodziny RAS, a najczęściej oparte są one na reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*, PCR). W badaniach nad obecnością mutacji RAS często stosowana jest także fluoroscencyjna hybrydyzacja *in situ* (ang. *fluorescent in situ hybridization*, FISH) Wykorzystywane są także gotowe, komercyjne testy wykrywające specyficzną mutację. [71–73].

Do metod biologii molekularnej stosowanych w Polsce, które umożliwiają określenie właściwego statusu genu z rodziny KRAS (należącego do genów z rodziny RAS) u pacjentów z mCRC należą:

- badanie polimorfizmu konformacyjnego jednoniciowego (ang. *single strand conformation polymorphism*, SSCP)
- technika wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej w warunkach denaturujących (ang. *denaturing high pressure liquid chromatography*, DHPLC),
- analiza długości fragmentów restrykcyjnych (ang. *restriction fragment length polymorphism*, RFLP/PCR),
- bezpośrednie sekwencjonowanie. [73]

W przypadku niejednoznaczności wyników, ogólnym zaleceniem dla polskich ośrodków diagnostycznych jest zastosowanie przynajmniej dwóch metod oznaczenia mutacji z KRAS, przy czym jedna z nich powinno być sekwencjonowanie bezpośrednie. [73]

Przeprowadzone dotąd analizy wskazują, że w przypadku chorych na mCRC, u których wykryto mutację, genu KRAS nie powinno się stosować terapii przeciwciałami monoklonalnymi anty-EGFR, gdyż jest ona nieskuteczna, a nawet niebezpieczna. Stąd też, co potwierdzają publikowane wytyczne

PUO, konieczne jest ustalenie właściwego statusu genów z rodziny RAS nawet gdy wiąże się to z opóźnieniem rozpoczęcia leczenia nakierowanego na cele molekularne. [71]

2.7.5. Terapia celowana – 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. [74]

W leczeniu nakierowanym na EGFR stosuje się przeciwciała monoklonalne, np. panitumumab (PMAB) lub cetuksymab (CET), które łączą się z zewnątrzkomórkową domeną receptora EGFR, blokując tym samym zależną od liganda aktywację szlaku sygnalizacyjnego komórki. [75] Cechą różniącą oba przeciwciała jest ich budowa. CET jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG₁, PMAB natomiast jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, należącym do klasy IgG₂. Ponadto PMAB charakteryzuje się 5-krotnie większym od CET powinowactwem do EGFR. CET natomiast w przeciwieństwie do PMAB posiada zdolność inicjonowania tzw. cytotoksyczności zależnej od przeciwciała (ang. *antibody depended cell cytotoxicity*, ADCC) [76]

Wcześniej przeprowadzane badania dotyczące leku anty-EGFR – PMAB – z założenia wykluczały udział osób z brakiem ekspresji tego receptora. [75] 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. [75, 77, 78]

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 (terapię anty-EGFR). [37, 38, 79]

Kwalifikacja do leczenia mCRC przy zastosowaniu CET obejmuje konieczność wykazania ekspresji receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), a także podobnie jak w przypadku PMAB, potwierdzenia braku mutacji w genach RAS (KRAS i NRAS). [80]

2.7.6. Niespecyficzne terapie biologiczne – leczenie nakierowane na blokadę czynnika VEGF

Czynnik wzrostu śródbłonka (*ang. vascular endothelial growth factor, VEGF*) pełni kluczową rolę w regulacji zarówno prawidłowego jak i patologicznego przebiegu angiogenezy. VEGF stymuluje proliferację i migrację komórek śródbłonka oraz zwiększa przepuszczalność naczyń włosowatych. Posiada także aktywność neurotroficzną i jest zaangażowany w przebieg procesów zapalnych. Cała rodzina czynników VEGF składa się z VEGF-A, -B, -C, -D oraz łożyskowego czynnika wzrostu PlGF. Poszczególnych członków rodziny VEGF różni powinowactwo do receptora, lokalizacja oraz intensywność ekspresji. Głównym czynnikiem indukującym ekspresję VEGF jest obniżenie ciśnienia parcjalnego tlenu. Działanie VEGF polega na przekazywaniu sygnałów mitogennych do podziału i migracji komórek śródbłonka. Cały proces przekazywania sygnałów jest zapoczątkowany poprzez przyłączenie VEGF do receptorów znajdujących się na powierzchni komórek śródbłonka oraz na powierzchni komórek nowotworowych. Wyróżnia się trzy rodzaje receptorów VEGF: VEGFR-1, -2 oraz -3. W proces angiogenezy zaangażowane są receptory VEGFR-1 i VEGFR-2. [81]

Zwiększona ekspresja VEGF obserwowana jest w większości zmian nowotworowych, w tym w mCRC. W leczeniu nakierowanym na VEGF stosowany jest bewacyzumab (BEV), który jest humanizowanym przeciwciałem typu IgG₁, powstałym na drodze rekombinacji DNA z komórek jajnika chomika chińskiego. W 93% zbudowany jest z aminokwasów pochodzenia ludzkiego i w 7% z aminokwasów pochodzenia mysiego. Działanie BEV polega na wybiórczym związaniu białka VEGF, co zapobiega jego przyłączeniu do receptorów. W efekcie nie dochodzi do aktywacji kaskady przekazu sygnałów do wnętrza komórki. Ostatecznym rezultatem zablokowania szlaku sygnałowego, inicjowanego przez VEGF jest redukcja unaczynienia guza, apoptoza komórek śródbłonka oraz zwiększenie ciśnienia pomiędzy komórkami nowotworowymi. Zmniejszona ilość naczyń krwionośnych w zmianach nowotworowych hamuje ich wzrost, a także umożliwia lepszą penetrację dla stosowanych w leczeniu chemioterapeutyków. [82]

W przypadku leczenia BEV nie wykryto czynników predykcyjnych, jak np. status genów z rodziny RAS. [29]

3. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI

Każda z substancji omówionych poniżej, stosowana w I linii mCRC jest podawana w skojarzeniu z chemioterapią.

3.1. Panitumumab

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (kod ATC: L 01 XC 08). [83]

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 śródbłonka naczyniowego. [83]

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 angiogenezy. [83]

Efektom 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, 79]

Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. [83]

Wskazania do stosowania

Według Europejskiej Agencji Leków (EMA) PMAB jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) i z genami z rodziny RAS bez mutacji (typ dziki)¹. [83, 84]

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. [83, 84]

Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem leczenia preparatem Vectibix® wymagane jest potwierdzenie statusu genów z rodziny 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.). [83]

Zalecana dawka to 6 mg/kg masy ciała (mc) raz na 2 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. [83]

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 z rodziny RAS oraz u pacjentów, u których status mutacji genów z rodziny RAS jest nieznan. [83]

Działania niepożądane

Działania niepożądane związane ze stosowaniem PMAB przedstawiono poniżej (Tabela 11). [83]

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. [83]

¹ 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. [83, 84]

Tabela 11.

Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem PMAB w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią [83]

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. [83]

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”. [85, 86]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 12.

Preparaty PMAB dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [87]

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

3.2. Cetuksymab

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (kod ATC: L 01 XC 06) [80]

Mechanizm działania

Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG₁ skierowanym przeciwko receptorowi EGFR. Cetuksymab wiążąc się z EGFR, blokuje jego endogenne ligandy, powodując zahamowanie czynności receptora. Cetuksymab wywiera również wpływ na efektorowe komórki cytotoksyczne układu immunologicznego, ukierunkowując je na komórki wykazujące ekspresję EGFR. [80]

Aktywacja RAS przez EGFR przyczynia się za pośrednictwem EGFR do zwiększenia proliferacji, przeżycia i wytwarzania czynników pro-angiogennych. [80]

Postać farmaceutyczna

Roztwór do infuzji. [80]

Wskazania do stosowania

Cetuksymab jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora EGFR, z genami z rodziny RAS typu dzikiego (bez mutacji):

- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie,
- w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFOX,
- w monoterapii po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatinie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu.

Cetuksymab jest też wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie, w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. [80]

Dawkowanie i sposób podawania

Przed pierwszym wlewem dożylnym pacjenci muszą otrzymywać premedykację lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidem. Postępowanie to jest zalecane przed wszystkimi kolejnymi wlewami. [80]

Cetuksymab podaje się raz na tydzień. Zalecana dawka początkowa to 400 mg/m² powierzchni ciała (pc). Każda kolejna cotygodniowa dawka to 250 mg/m² pc. Cetuksymab podaje się dożylnie w czasie 120 a później 60 min., za pomocą pompy infuzyjnej, wlewu kroplowego lub pompy strzykawkowej. Cetuksymab musi być podawany pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. [80]

U pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami cetuksymab stosuje się w skojarzeniu z chemioterapią lub w monoterapii. Przed pierwszym wlewem cetuksymabu konieczne jest potwierdzenie w nowotworze statusu genów z rodziny RAS typu dzikiego. [80]

Przeciwwskazania

Ciężkie reakcje nadwrażliwości na cetuksymab w wywiadzie. Stosowanie preparatu Erbitux w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatinę jest przeciwwskazane u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami z mutacją genów z rodziny RAS lub u pacjentów, u których status genów z rodziny RAS w mCRC jest nieznan. [80]

Działania niepożądane

Działania niepożądane związane ze stosowaniem cetuksymabu przedstawiono poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem cetuksymabu

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Hipomagnezemia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, fosfataza zasadowa), reakcje skórne, łagodne lub umiarkowane reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, zapalenie błon śluzowych, w niektórych przypadkach ciężkie.	Odwodnienie, w szczególności wtórne po bieguncie lub zapaleniu błony śluzowej; hipokalcemia, jadłowstręt, ból głowy, zapalenie spojówek, biegunka, nudności, wymioty, ciężkie reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, zmęczenie.

W przypadku stosowania cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie częstość występowania ciężkiej leukopenii lub ciężkiej neutropenii może być większa, co może prowadzić do większego współczynnika powikłań wywołanych zakażeniami, takich jak neutropenia z gorączką, zapalenie płuc i posocznica, w porównaniu z chemioterapią opartą na platynie jako monoterapią. [80]

Po zastosowaniu cetuksymabu w skojarzeniu z fluoropirydynami częstość występowania niedokrwienia mięśnia sercowego, w tym zawału mięśnia sercowego i zastoinowej niewydolności serca, jak również częstość występowania zespołu ręka-stopa (erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej) były większe niż w przypadku zastosowania fluoropirydyn. [80]

Dodatkowe działania niepożądane podczas leczenia skojarzonego z miejscową radioterapią okolicy głowy i szyi były typowe dla radioterapii (takie jak zapalenie błon śluzowych, popromienne zapalenie skóry, utrudnione połykanie lub leukopenia, głównie w postaci niedoboru limfocytów). [80]

Status rejestracyjny

Cetuksymab (produkt leczniczy Erbitux®) otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej w dniu 29 czerwca 2004 roku, które zostało przedłużone 29 czerwca 2009 roku. [80]

Status refundacyjny w Polsce

Obecnie cetuksymab (produkt leczniczy Erbitux®) jest dostępny bezpłatnie dla ≥ 2 linii leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowane raka jelita grubego”. [85, 86]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 14.
Preparaty cetuksymabu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [87]

Preparat	Wytwórca
Erbitux®	Merck KGaA

3.3. Bewacyzumab

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, pozostałe leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (kod ATC: L 01 XC 07). [88]

Mechanizm działania

Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu naczyń śródbłonka (VEGF), który jest mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami na powierzchni komórek śródbłonka. Neutralizacja naturalnej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie i hamuje powstawanie nowych naczyń, przez co hamuje wzrost guza. [88]

Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml. [88]

Wskazania do stosowania

- bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami, [88]
- terapia skojarzona bewacyzumabem z chemioterapią opartą o paklitaksel jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, [88]
- terapia skojarzona bewacyzumabem z kapecytabiną jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni, [88]
- bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, [88]
- bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki, [88]
- bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa) nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej, [88]
- bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka nabłonkowego jajnika, raka jajowodu, pierwotnego raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF. [88]

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka w leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami (mCRC) to zarówno 5 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc podawana poprzez infuzję dożylną co 2 tygodnie jak i 7,5 mg/kg mc lub 15 mg/kg mc podawana co 3 tygodnie. Bewacyzumab należy podawać pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. [88]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; nadwrażliwość na produkty otrzymywane z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) lub inne rekombinowane ludzkie lub humanizowane przeciwciała; ciąża. [88]

Działania niepożądane

Działania niepożądane związane ze stosowaniem bewacyzumabu przedstawiono poniżej (Tabela 15).

Tabela 15.

Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem bewacyzumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią [88]

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Gorączka neutropeniczna, leukopenia, małopłytkowość, neutropenia, obwodowa neuropatia czuciowa, nadciśnienie, biegunka, nudności, wymioty, osłabienie, zmęczenie.	Posocznica, ropień, zakażenie, niedokrwistość, odwodnienie, udar mózgu, omdlenia, senność, ból głowy, zastoinowa niewydolność serca, tachykardia nadkomorowa, zakrzepica zatorowa (tętnicza), zakrzepica żył głębokich, krwotok, zatorowość płucna, duszności, niedotlenienie, krwawienie z nosa, perforacje jelita, niedrożność jelita, ból brzucha, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej, osłabienie mięśni, bóle mięśniowe, bóle stawów, białkomocz, zakażenia dróg moczowych, ból, ospałość, zapalenie błon śluzowych.

Status rejestracyjny

Bewacyzumab (produkt leczniczy Avastin®) otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 12 stycznia 2005 roku, które zostało przedłużone 14 stycznia 2010 roku. [88]

Status refundacyjny w Polsce

Obecnie Bewacyzumab (produkt leczniczy Avastin®) jest dostępny bezpłatnie w drugiej linii leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”. [85, 86]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 16.

Preparaty bewacyzumabu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [87]

Preparat	Wytwórca
Avastin®	Roche Pharma AG

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, ocenianych interwencji, 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).

W zależności od dostępnych danych dopuszczano możliwość włączenia badań dla pacjentów z genem KRAS bez mutacji. Mimo iż zastosowanie bewacuzymabu nie wymaga spełnienia przez pacjenta wymogu braku mutacji w genie KRAS/genach z rodziny RAS, ze względu na zaplanowane

porównania z terapią anti-EGFR (panitumumab, cetuksymab) przyjęto powyższe wymogi dla wszystkich włączanych badań.

Oceniane interwencje:

- panitumumab (PMAB) w skojarzeniu z chemioterapią, podawany na cykl chemioterapii w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (6 mg/kg mc *i.v.* raz na dwa tyg.).
- cetuksymab (CET) w skojarzeniu z chemioterapią, podawany dwa razy na cykl chemioterapii w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (dawka początkowa to 400 mg/m² pc *i.v.*; każda kolejna cotygodniowa dawka 250 mg/m² pc *i.v.*),
- bewacyzumab (BEV) w skojarzeniu z chemioterapią, podawany raz na cykl chemioterapii w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (5 mg/kg mc lub 10 mg/kg mc *i.v.* co 2 tygodnie lub 7,5 mg/kg mc lub 15 mg/kg mc *i.v.* co 3 tygodnie),

Punkty końcowe

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- odpowiedź na leczenie,
- resekcja przerzutów,
- 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,
- badania przeprowadzone wyłącznie na populacji azjatyckiej.

4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół. 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 ocenianym interwencjom oraz metodyce badań klinicznych (Tabela 17), które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania. Wyszukiwanie badań klinicznych dotyczących PMAB przeprowadzono w ramach wcześniejszej analizy klinicznej. [REDACTED]

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków ([REDACTED]), którzy dokonywali kolejnych prób i korekt wyszukiwania, celem identyfikacji właściwych słów kluczowych, które następnie wykorzystano do zaprojektowania ostatecznej wersji strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziła jedna osoba ([REDACTED]). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka ([REDACTED]). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 15.1).

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

4.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. [89] 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 w styczniu 2014 roku. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Rozdz. 15.1).

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). [89]

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). [89]

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego analizowanego punktu końcowego w skali GRADE, korzystając z algorytmu zaimplementowanego w programie GradePro. [90]

4.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez dwóch analityków (■■■■). Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez trzeciego 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

4.6.1. Porównanie bezpośrednie

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez dwóch analityków (■■■■). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez trzeciego analityka (■■).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR/RB) 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 ryzyka względnego (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).

4.6.2. Porównanie pośrednie

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez dwóch analityków (■■■■). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez trzeciego analityka (■■).

Przeprowadzono porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Buchera. Poszczególne komparatory porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną, wyznaczając iloraz szans (OR) wraz

z przedziałem ufności (punkty końcowe dychotomiczne), lub korzystając z wyznaczonego ryzyka względnego (HR) wraz z przedziałem ufności (punkty końcowe związane z czasem).

Następnie obliczono wartość parametru dla porównania, wykorzystując wzór poniżej:

$$W_{AB} = W_{AK} - W_{BK},$$

gdzie:

W_{AK} – łączny efekt dla A vs K, W_{BK} – łączny efekt dla B vs K, W_{AB} – łączny efekt dla A vs B,

\overline{W}_p (\underline{W}_p) – górna (odpowiednio dolna) granica przedziału ufności dla W_p , $p = AK, BK, AB$.

Uwaga: w przypadku ilorazu szans W oznacza lnOR.

A – interwencja, B – komparator, K – placebo.

Przy założeniu, że badania porównujące lek A ze wspólną referencją oraz porównujące lek B ze wspólną referencją były niezależne błąd standardowy (SE) nowego parametru uzyskano ze wzoru:

$$SE(W_{AB}) = \sqrt{SE^2(W_{AK}) + SE^2(W_{BK})}.$$

$SE(W_{AK})$ oraz $SE(W_{BK})$ otrzymano z przedziałów ufności w następujący sposób:

$$SE(W_p) = \frac{\overline{W}_p - W_p}{2 \cdot u\left(1 - \frac{\alpha}{2}\right)},$$

gdzie: $p = AK, BK$; $u\left(1 - \frac{\alpha}{2}\right)$ – kwantyl rozkładu $N(0,1)$ rzędu; $1 - \frac{\alpha}{2}$, α – poziom istotności.

Górną i dolną granicę 95-procentowego przedziału ufności dla parametru W_{AB} obliczono z poniższych wzorów:

$$\underline{W}_{AB} = W_{AB} - 1,96 \cdot SE(W_{AB}), \quad \overline{W}_{AB} = W_{AB} + 1,96 \cdot SE(W_{AB}).$$

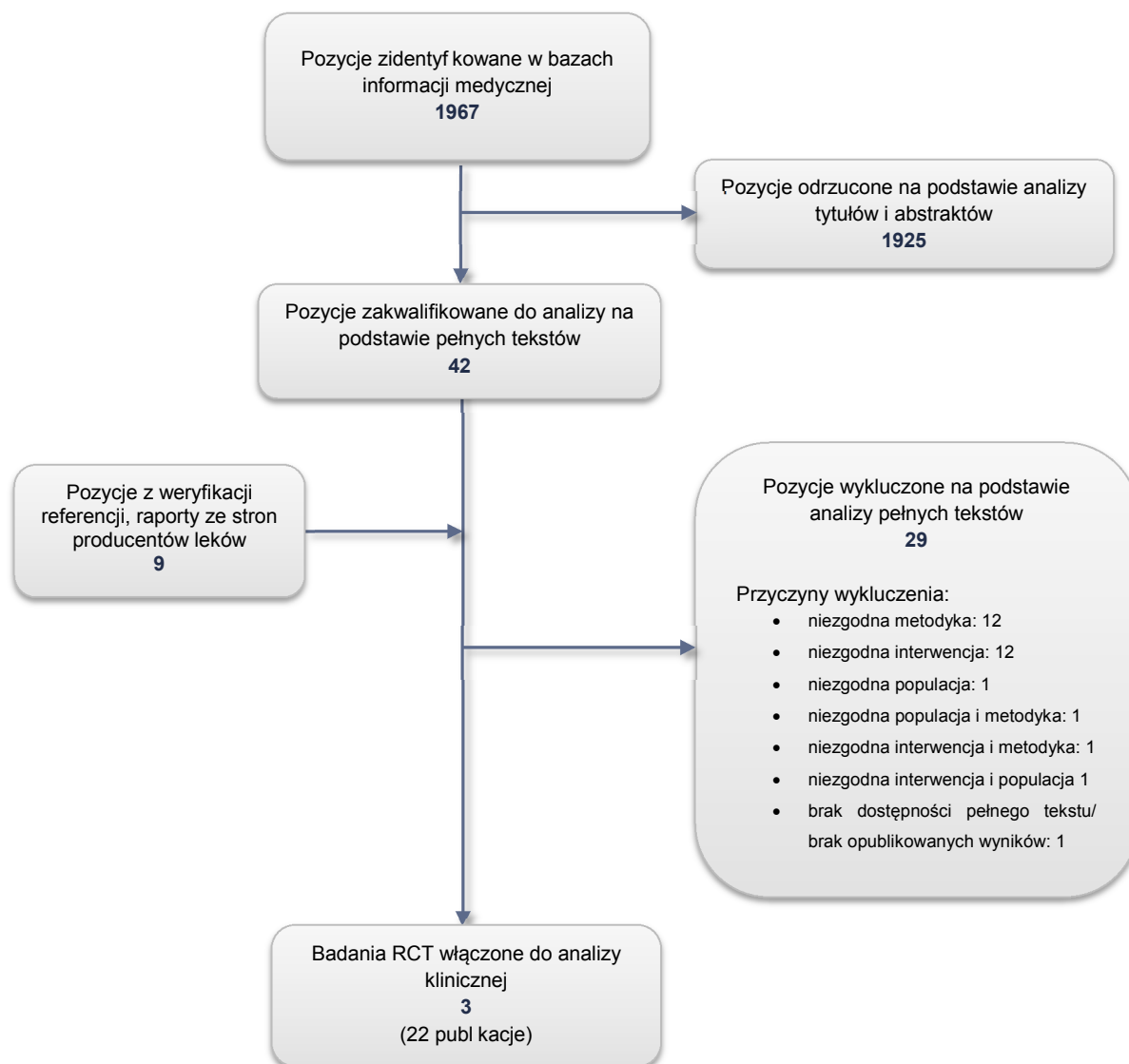
Jako wynik porównania pośredniego podano iloraz szans (OR) / ryzyko względne (HR) dla porównania leku A z lekiem B wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności.

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 1967 pozycji bibliograficznych (w tym powtórzenia). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych, przeszukano także referencje oraz strony producentów leków. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano łącznie 42 pozycje. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły 3 badania RCT (Rysunek 4), których wyniki opublikowano w 22 publikacjach (Rysunek 4).

Rysunek 4.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA [91]



Porównanie PMAB vs CET

- Nie odnaleziono żadnych badań RCT bezpośrednio porównujących PMAB vs CET dodanych do schematu chemioterapii FOLFOX lub innego schematu chemioterapii.
- Zidentyfikowano natomiast 1 badanie RCT porównujące CET + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 (**OPUS**).
- W ramach wcześniej przeprowadzonej analizy zidentyfikowano 1 badanie RCT porównujące PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 (**PRIME**).
- Zdecydowano o podjęciu próby przeprowadzenia porównania pośredniego w oparciu o PRIME i OPUS poprzez wspólną grupę referencyjną FOLFOX-4.

Porównanie PMAB vs BEV

- Odnaleziono 1 badanie RCT porównujące PMAB + mFOLFOX-6 vs BEV + mFOLFOX-6 (**PEAK**).

Porównanie CET vs BEV

- Zidentyfikowano 1 badanie RCT porównujące CET + FOLFIRI vs BEV + FOLFIRI (**FIRE-3**).

Szczegółowa charakterystyka odnalezionych badań (OPUS, PEAK, FIRE-3, a także PRIME) znajduje się w Aneksie (Rozdz. 15.3). Poniżej zamieszczono dokładną listę publikacji dla każdego z badań włączonych do analizy klinicznej.

Tabela 18.
Zestawienie publikacji dla badań włączonych do analizy klinicznej (PRIME, OPUS, PEAK oraz FIRE-3)

Publikacja	REF	Typ publikacji
PRIME^a		
Douillard 2010 z załącznikami	[92]	Pełny tekst
Bennett 2011a	[93]	Pełny tekst
Bennet 2011b	[94]	Abstrakt konferencyjny
Burkes 2011	[95]	Abstrakt konferencyjny
Douillard 2013a z załącznikami	[79]	Pełny tekst
Douillard 2013b	[96]	Abstrakt konferencyjny
Douillard 2012	[97]	Abstrakt konferencyjny
Douillard 2011a	[98]	Abstrakt konferencyjny
Douillard 2011b	[99]	Abstrakt konferencyjny
Douillard 2010b	[100]	Abstrakt konferencyjny
Douillard 2010c	[101]	Abstrakt konferencyjny

Publikacja	REF	Typ publikacji
Douillard 2009	[102]	Abstrakt konferencyjny
Oliner 2013	[103]	Abstrakt konferencyjny
Peeters 2012	[104]	Pełny tekst
Siena 2011a	[105]	Abstrakt konferencyjny
Siena 2011b	[106]	Abstrakt konferencyjny
Siena 2010	[107]	Abstrakt konferencyjny
Siena 2008	[108]	Abstrakt konferencyjny
Wang 2012	[109]	Abstrakt konferencyjny
OPUS		
Bokemeyer 2009	[110]	Pełny tekst
Bokemeyer 2011	[111]	Pełny tekst
Bokemeyer 2013	[112]	Abstrakt konferencyjny
Tejpar 2014	[113]	Abstrakt konferencyjny
PEAK		
Grothey 2013	[114]	Sprawozdanie z konferencji
Karthaus 2013	[115]	Abstrakt konferencyjny
Schwartzberg 2010	[116]	Abstrakt konferencyjny
Schwartzberg 2012	[117]	Abstrakt konferencyjny
Schwartzberg 2013a	[118]	Abstrakt konferencyjny
Schwartzberg 2013b	[119]	Materiały konferencyjne (poster)
Schwartzberg 2013c	[120]	Materiały konferencyjne (poster)
FIRE-3		
Heinemann 2013a	[121]	Abstrakt konferencyjny
Heinemann 2013b	[122]	Abstrakt konferencyjny
Modest 2013a	[123]	Abstrakt konferencyjny
Modest 2013b	[124]	Prezentacja
Piertrantonio 2012	[125]	Komentarz
Stintzing 2011a	[126]	Abstrakt konferencyjny
Stintzing 2011b	[127]	Prezentacja
Stintzing 2012	[128]	Pełny tekst
Stintzing 2013a	[129]	Abstrakt konferencyjny
Stintzing 2013b	[130]	Prezentacja
Stintzing 2014	[131]	Abstrakt konferencyjny

5.2. Charakterystyka włączonych badań

W ramach niniejszej analizy [REDACTED] dla PMAB [1] odnaleziono 4 badania, które przedstawiały porównania:

- PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 (PRIME),
- CET + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 (OPUS),
- PMAB + mFOLFOX-6 vs BEV + mFOLFOX-6 (PEAK),
- CET + FOLFIRI vs BEV + FOLFIRI (FIRE-3).

Dokładną charakterystykę włączonych badań przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 15.3).

5.2.1. Porównanie PMAB vs CET

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących PMAB i CET dodanych do FOLFOX. Zidentyfikowano natomiast badanie PRIME III fazy (19 publikacji) oraz badanie OPUS II fazy (4 publikacje), w których porównywano efekt dodania PMAB lub CET (odpowiednio) do schematu chemioterapii FOLFOX-4. Dostępne badania umożliwiają porównanie CET i PMAB w sposób pośredni poprzez wspólną grupę referencyjną FOLFOX-4.

Zarówno badanie PRIME, jak i badanie OPUS zostały zaprojektowane jako wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. Celem badania PRIME była ocena wpływu dodania PMAB do schematu FOLFOX-4 na przeżycie wolne od progresji w grupie pacjentów z niezmutowanym, jak i zmutowanym genem KRAS (gen z rodziny RAS). Badanie OPUS ukierunkowane było na ocenę wpływu statusu genu KRAS na odpowiedź na leczenie CET w skojarzeniu z FOLFOX-4. Ze względu na dostępność charakterystyk przedstawione dane dotyczą jedynie pacjentów z niezmutowanym wariantem genu KRAS (brak charakterystyk dla pacjentów z niezmutowanymi genami z rodziny RAS).

W badaniu PRIME uczestniczyli dorośli pacjenci z nieleczonym wcześniej mCRC w stopniu sprawności wg skali ECOG 0–2. Dozwolone było wcześniejsze stosowanie chemioterapii adjuwantowej opartej na fluorouracylu, o ile nawrót choroby nastąpił ≥ 6 mies. od zakończenia terapii. Do badania włączano pacjentów niezależnie od statusu genu KRAS. Status tego genu był określany po randomizacji. Pacjenci w obu grupach (PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4) byli porównywalni pod względem wieku (mediana: 62 vs 61 lat), odsetka mężczyzn (67% vs 62%), stopnia sprawności wg skali ECOG (94% w obu grupach dla stopnia 0–1), wcześniejszej ekspozycji na chemioterapię adjuwantową (16% vs 17%), lokalizacji przerzutów w wątrobie i innych narządach (69% w obu grupach) oraz liczby przerzutów – u większości pacjentów obecne były 2 lub ≥ 3 przerzuty (odpowiednio 34% vs 35% i 44% vs 44%). Pacjenci w obu grupach otrzymywali terapię FOLFOX-4 w cyklach powtarzanych co 2 tygodnie. Pacjenci w grupie badanej przyjmowali dodatkowo PMAB w dawce 6 mg/kg mc co 2 tygodnie.

W badaniu OPUS uczestniczyli dorośli pacjenci z histologicznie potwierdzoną obecnością nieresekcyjnego mCRC z ekspresją EGFR. Do badania włączano pacjentów niezależnie od statusu genu KRAS (zmutowany lub niezmutowany). Późniejsze badania wycinków guzów pozwoliły na określenie statusu odpowiednich genów i przeprowadzenie analizy w podgrupach ze względu na status genów KRAS, BRAF i RAS. Oczekiwana długość życia pacjentów włączonych do badania wynosiła przynajmniej 12 tygodni, a stan sprawności w skali ECOG mieścił się w przedziale 0–2. Pacjenci w obu grupach (CET + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4) byli porównywalni pod względem wieku (mediana: 62 vs 59 lat), statusu ECOG (93% vs 90% dla stopnia 0–1) oraz lokalizacji przerzutów (70% vs 76% przerzutów do innych miejsc niż wątroba lub do wątroby wraz z innymi miejscami). W obu grupach chorzy otrzymywali terapię FOLFOX-4 w cyklach powtarzanych co 2 tygodnie. Pacjenci w grupie badanej przyjmowali pierwszą dawkę CET w ilości 400 mg/m², a następnie dostawali cotygodniową dawkę 250 mg/m².

Oba badania (PRIME oraz OPUS) zaprojektowano w celu wykazania przewagi (*superiority*) schematów zawierających lek anty-EGFR (PMAB lub CET) nad schematem FOLFOX-4. W obu badaniach wyniki dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa analizowano w odniesieniu do populacji zgodnej ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT). Uczestnicy badania PRIME zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny i status ECOG. W badaniu OPUS przeprowadzono randomizację metodą permutowanych bloków w stosunku 1:1 ze stratyfikacją jedynie ze względu na status ECOG. W żadnej z prac nie stosowano podwójnego zaślepienia. Wiarygodność badania PRIME oceniono na 1 pkt w 5-stopniowej skali Jadad (1 pkt przydzielony za randomizację), a wiarygodność badania OPUS na 3 pkt w tej skali (2 pkt za prawidłowo przeprowadzoną randomizację oraz 1 pkt przyznany za opis utraty z badania). Sponsorem badania PRIME była firma Amgen, a sponsorem badania OPUS firma Merck KGaA. Analiza dla pacjentów bez mutacji genów z rodziny RAS w badaniu PRIME została zaplanowana prospektywnie, a przeprowadzona była retrospektywnie, natomiast w badaniu OPUS analiza odnośnie do pacjentów bez mutacji genów z rodziny RAS była analizą post hoc.

5.2.2. Porównanie PMAB vs BEV

Odnalezione badanie PEAK II fazy (7 publikacji) porównujące PMAB i BEV w skojarzeniu z chemioterapią mFOLFOX-6 zaprojektowano jako wielośrodową próbę kliniczną w schemacie grup równoległych, w którym uczestniczyli dorośli pacjenci z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym gruczolakorakiem okrężnicy lub odbytnicy oraz nieoperacyjnymi przerzutami z przynajmniej jedną mierzalną zmianą o wielkości min. 10 mm. Kryterium włączenia do badania było potwierdzenie dzikiej formy genu KRAS, brak wcześniejszej chemioterapii oraz brak stosowania wcześniej terapii anty-VEGF oraz anty-EGFR. Przeprowadzona przez autorów badania analiza określa również zależność pomiędzy statusem genów z rodziny RAS a skutecznością poszczególnych terapii.

Ze względu na dostępność charakterystyk, przedstawione dane dotyczą jedynie pacjentów z niezmutowanym wariantem genu KRAS (brak charakterystyk dla pacjentów z niezmutowanymi genami z rodziny RAS).

W chwili opracowywania niniejszej analizy klinicznej badanie PEAK było nadal w toku. Ze względu na brak publikacji dotyczącej wyników badania przedstawione dane pochodzą z dostępnych materiałów konferencyjnych oraz abstraktów.

Do grupy PMAB + mFOLFOX-6 przydzielono w wyniku randomizacji 142 pacjentów, którzy otrzymali schemat mFOLFOX-6 z dodatkiem PMAB (w dawce 6 mg/kg co 2 tygodnie). Do grupy BEV + mFOLFOX-6 przydzielono w sposób losowy 143 pacjentów, którzy oprócz chemioterapii mFOLFOX-6, przyjmowali także BEV w dawce 5,0 mg/kg co 2 tygodnie. Pacjenci z obu grup (PMAB + mFOLFOX-6 vs BEV + mFOLFOX-6) charakteryzowali się zbliżonym wiekiem (mediana: 61 lat vs 67 lat), odsetkiem mężczyzn (61% vs 67%) oraz liczbą przerzutów (dla obecności 1, 2 i ≥ 3 przerzutów odpowiednio: 37% vs 39%, 35% vs 34% oraz 27% vs 26%). Ocena skuteczności porównywanych interwencji została przeprowadzona dla następujących punktów końcowych: przeżycie wolne od progresji, ogólne przeżycie, współczynnik resekcji, odpowiedź na leczenie. Poza skutecznością analizowana była także toksyczność poszczególnych schematów leczenia.

Analiza skuteczności (z wyjątkiem analizy ORR) uwzględniała wszystkich zrandomizowanych pacjentów (ITT). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa oraz ORR analizowano w odniesieniu do populacji zgodnych ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT). Nie podano opisu metody randomizacji. Wiarygodność badania oceniono na 1 pkt w skali Jadad (za randomizację). Sponsorem badania była firma Amgen.

5.2.3. Porównanie CET vs BEV

Badanie FIRE-3 III fazy (11 publikacji) zaprojektowano jako wieloośrodkową, randomizowaną próbę kliniczną, oceniającą równolegle terapie CET + FOLFIRI i BEV + FOLFIRI pod względem odpowiedzi na leczenie u pacjentów z potwierdzonym gruczolakorakiem jelita grubego. Do badania włączani byli pacjenci w wieku 18–75 lat, ze stopniem sprawności wg skali ECOG 0–2 oraz szacowanym czasem przeżycia ≥ 3 miesiące. Na początku do badania FIRE-3 kwalifikowano chorych niezależnie od statusu genu KRAS, jednak w wyniku zmiany protokołu badania, od października 2008 roku włączano tylko pacjentów charakteryzujących się niezmutowaną formą genu KRAS.

W chwili opracowywania niniejszej analizy badanie FIRE-3 było w toku, jednak opublikowano jego wstępne wyniki w postaci abstraktów i materiałów konferencyjnych. Dostępna jest również jedna pełna publikacja, jednak dotyczy ona wyłącznie pacjentów ze zmutowanym genem KRAS, którzy nie są przedmiotem niniejszej analizy klinicznej.

Dane dotyczące charakterystyki wyjściowej populacji aktualnie dostępne są jedynie dla pacjentów ze zmutowanym wariantem genu KRAS (brak charakterystyk dla pacjentów z niezmutowanymi genami z rodziny RAS).

Do grupy CET + FOLFIRI przydzielono w wyniku randomizacji 297 pacjentów z niemutowaną formą genu KRAS. CET był podawany w postaci cotygodniowego wlewu (pierwsza dawka 400 mg/m², a każda następna – 250 mg/m²) w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI podawanym co 2 tygodnie. Do grupy przyjmującej BEV (5 mg/kg co 2 tygodnie) w skojarzeniu z FOLFIRI przydzielono 295 pacjentów z dzikim wariantem genu KRAS. W subpopulacji z dzikim wariantem genu KRAS pacjenci przydzieleni do obu ramion w wyniku randomizacji (CET + FOLFIRI vs BEV + FOLFIRI) byli porównywalni pod względem wieku (mediana: 64 vs 65 lat), lokalizacji przerzutów (wyłącznie w wątrobie: 31,3% vs 31,9%), liczby pojedynczych przerzutów (40,1% vs 41,7%) oraz >2 przerzutów (59,9% vs 58,3%). Zbliżony był również odsetek pacjentów ze stopniem sprawności 0–1 w skali ECOG (97,3% vs 98,7%). Punktami końcowymi, podlegającymi ocenie w badaniu FIRE-3, były: całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie, przeżycie wolne od progresji, przeżycie całkowite, występowanie u pacjentów progresji, stabilność choroby oraz poziom kontroli choroby. W dostępnych publikacjach nie przedstawiono analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do pacjentów bez mutacji w genie KRAS. Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi (*superiority*) terapii CET + FOLFIRI nad terapią BEV + FOLFIRI.

Analizę skuteczności przeprowadzono w odniesieniu do populacji ITT. Randomizacja przeprowadzona została ze stratyfikacją odnośnie do stopnia sprawności w skali ECOG, liczby czerwonych krwinek, poziomu fosfatazy alkalicznej oraz liczby przerzutów. Rodzaj otrzymywanej interwencji nie podlegał zaślepieniu. Wiarygodność badania oceniono na 2 pkt w skali Jadad (za prawidłowo przeprowadzoną randomizację). Sponsorem badania FIRE-3 była firma Merck Serono GmbH.

5.2.4. Analiza homogeniczności

W niniejszym rozdziale przedstawiono ocenę homogeniczności badań włączonych do analizy klinicznej pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego metodą Buchera.

Uwzględniono 1 badanie RCT porównujące PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 (PRIME) oraz 1 badanie RCT porównujące CET + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 (OPUS). Analizę homogeniczności w miarę dostępności danych, podobnie jak porównanie pośrednie, przeprowadzono zarówno w populacjach bez mutacji genu KRAS, jak i bez mutacji genów z rodziny RAS.

Analizowano zgodność ww. badań w obszarze metodyki, cech populacji, stosowanego schematu terapeutycznego oraz raportowanych punktów końcowych.

5.2.4.1. Metodyka

Badania PRIME oraz OPUS zaprojektowano jako wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych, bez zaślepienia. Badanie PRIME jest badaniem III fazy, natomiast badanie OPUS jest badaniem II fazy. Analiza odnośnie do pacjentów bez mutacji genów z rodziny RAS w badaniu PRIME została zaplanowana prospektywnie, a przeprowadzona była retrospektywnie, natomiast w badaniu OPUS analiza odnośnie do pacjentów bez mutacji genów z rodziny RAS była analizą post hoc. Badania różniły się pod względem liczebności włączonych pacjentów. W badaniu PRIME liczba ta w każdej analizowanej grupie (zarówno w populacji bez mutacji genu KRAS, jak i bez mutacji genów z rodziny RAS) wynosiła ≥ 200 . W badaniu OPUS liczebność analizowanych grup w populacji bez mutacji genu KRAS nie przekraczała 100 osób, a w populacji bez mutacji genów z rodziny RAS była mniejsza niż 50 osób. W badaniu PRIME leczenie pacjentów z dzikim statusem genu KRAS trwało ok. 22 tygodnie. W przypadku badania OPUS pacjenci w obu analizowanych grupach (niezmutowany KRAS, brak mutacji w genach z rodziny RAS) przyjmowali leczenie przez ok. 25 tygodni. Były to więc wartości porównywalne. W obu badaniach analizę wyników przeprowadzono w odniesieniu do populacji zgodnej ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), przy czym w badaniu PRIME w analizie skuteczności uwzględniono pacjentów ze zweryfikowaną wielkością zmian przerzutowych przed badaniem. Z kolei bezpieczeństwo w badaniu PRIME, a także skuteczność i bezpieczeństwo w badaniu OPUS oceniano u osób, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę leku (Tabela 19).

Tabela 19.
Ocena homogeniczności w zakresie metodyki badań PRIME i OPUS

Parametr	PRIME (PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4)		OPUS (CET + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4)	
	Typ dziki KRAS	Typ dziki RAS	Typ dziki KRAS	Typ dziki RAS
Liczebność grup	325 vs 331	259 vs 253	82 vs 97	36 vs 46
Testowana hipoteza	<i>Superiority</i>		<i>Superiority</i>	
RCT	TAK		TAK	
Zaślepienie	Brak		Brak	
Analiza wyników (skuteczność)	mITT (wszyscy pacjenci, u których dokonano centralnej weryfikacji pomiaru wielkości zmian przerzutowych przed badaniem)		mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku)	
Analiza wyników (bezpieczeństwo)	mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leków przypisanych w protokole).		mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku) + 1 pacjent błędnie włączony przez interaktywny system telefoniczny	
Czas trwania leczenia (mediana)	bd		Grupa badana: 25 tygodni CET, 24 tyg. oksaliplatyny i fluorouracylu Grupa kontrolna: 24 tyg. oksaliplatyny i fluorouracylu	
Liczba cykli leczenia	Grupa badana: 11 cykli PMAB, 11 cykli oksaliplatyny, 12 cykli fluorouracylu Grupa kontrolna: 11 cykli oksaliplatyny, 12 cykli fluorouracylu		bd	

Parametr	PRIME (PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4)		OPUS (CET + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4)	
	Typ dziki KRAS	Typ dziki RAS	Typ dziki KRAS	Typ dziki RAS
Czas trwania leczenia	PMAB: 11 cykli podawanych co 2 tyg. oznacza stosowanie PMAB przez około 22 tyg.		CET: 25 tyg.	
Jadad	1/5		3/5	

5.2.4.2. Populacja

W obu badaniach uczestniczyli dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym mCRC. Mediana wieku pacjentów w badaniach PRIME i OPUS mieściła się w granicach 59–62 lata. Występowały nieznaczne różnice w odsetkach mężczyzn uczestniczących w obu badaniach. Odsetek ten wahał się w grupach badanych od 51% (OPUS) do 67% (PRIME) i od 57% (OPUS) do 62% (PRIME) w grupach kontrolnych. Między badaniami występowały także różnice odnośnie do liczby ognisk przerzutowych. Badanie PRIME charakteryzowało się większym odsetkiem pacjentów z większą liczbą przerzutów (≥ 3) w porównaniu do badania OPUS. Oba badania były zbliżone względem odsetka pacjentów, którzy przyjmowali wcześniejszą CTH adjuwantową. Powyżej opisana charakterystyka populacji badań PRIME i OPUS dotyczyła osób z dziką formą genu KRAS. W żadnym z badań nie zaprezentowano charakterystyki wyjściowej osób bez mutacji genów z rodziny RAS. Szczegółowe dane nt cech populacji w badaniu PRIME i OPUS przedstawiono w zestawieniu tabelarycznym (Tabela 20).

Tabela 20.
Ocena homogeniczności w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach PRIME i OPUS

Parametr	Grupy badane				Grupy kontrolne			
	PRIME (PMAB + FOLFOX-4)		OPUS (CET + FOLFOX-4)		PRIME (FOLFOX-4)		OPUS (FOLFOX-4)	
	Typ dziki KRAS	Typ dziki RAS	Typ dziki KRAS	Typ dziki RAS	Typ dziki KRAS	Typ dziki RAS	Typ dziki KRAS	Typ dziki RAS
Liczebność grup	325	259	82	36	331	253	97	46
Wiek pacjentów: mediana (zakres)	62 (27–85)		62 (24–75)		61 (24–82)		59 (36–82)	
Płeć (odsetek mężczyzn)	67%		51%		62%		57%	
Status ECOG (odsetek pacjentów) $\geq 2^a$	6%	bd	7%	bd	5%	bd	10%	bd
Liczba organów z przerzutami (odsetek pacjentów)	1	21%	50%		20%		39%	
	2	34%	32%		35%		38%	
	≥ 3	44%	18%		44%		22%	

Parametr	Grupy badane				Grupy kontrolne			
	PRIME (PMAB + FOLFOX-4)		OPUS (CET + FOLFOX-4)		PRIME (FOLFOX-4)		OPUS (FOLFOX-4)	
	Typ dziki KRAS	Typ dziki RAS	Typ dziki KRAS	Typ dziki RAS	Typ dziki KRAS	Typ dziki RAS	Typ dziki KRAS	Typ dziki RAS
Lokalizacja nowotworu (odsetek pacjentów)	Tylko wątroba	18%	30%	17%	25%			
	Inne miejsca lub wątroba + inne miejsca	81%	70%	83%	76%			
CTH adjuwantowa ^b (odsetek pacjentów)	16%	16%	17%	22%				

a) Status ECOG ≥ 2 w badaniu PRIME, w badaniu OPUS dane dotyczą pacjentów ze statusem ECOG = 2.

b) Wcześniejsza chemioterapia w ramach terapii leczenia guza lokalnego.

5.2.4.3. Schematy leczenia

W badaniu PRIME stosowano PMAB w trwającym 1 godzinę wlewie, w dawce 6 mg/kg. Podanie PMAB następowało raz na dwa tygodnie i poprzedzało podanie CTH. W przypadku badania OPUS stosowano CET, który w pierwszym dniu terapii podawano we wlewie trwającym 2 godziny w dawce 400 mg, a następnie raz na tydzień w dawce 250 mg/m², podawanej we wlewie trwającym 1 godzinę. W schemacie badania OPUS CTH (FOLFOX-4) podawana była podobnie jak w badaniu PRIME co 2 tygodnie. Dawkowanie poszczególnych składowych schematu FOLFOX-4 było jednakowe w obu badaniach (Tabela 21).

Tabela 21.
Ocena homogeniczności w zakresie schematów leczenia badania PRIME i OPUS

Lek/parametr	PRIME	OPUS	PRIME	OPUS
	PMAB + FOLFOX-4	CET + FOLFOX-4	FOLFOX-4	FOLFOX-4
Terapia anty-EGFR	PMAB i.v. we wlewie 1-h 6 mg/kg mc w dniu 1. przed FOLFOX-4	CET i.v. we wlewie 2-h 400 mg/m ² w dniu 1., a następnie cotygodniowa dawka 250 mg/m ² we wlewie 1-h.	ND	ND
Oksaliplatyna	85 mg/m ² i.v. we wlewie w 1. dniu	85 mg/m ² i.v. we wlewie przez 2 h w 1. dniu	85 mg/m ² i.v. we wlewie w 1. dniu	85 mg/m ² i.v. we wlewie przez 2 h w 1. dniu
Leukoworyna	200 mg/m ² (lub ekwiwalent) i.v. we wlewie	200 mg/m ² i.v. we wlewie przez 2 h	200 mg/m ² (lub ekwiwalent) i.v. we wlewie	200 mg/m ² i.v. we wlewie przez 2 h
Fluorouracyl	400 mg/m ² i.v. bolus i fluorouracyl 600 mg/m ² i.v. w 22-godz. wlewie w dniu 1. i 2.	400 mg/m ² i.v. bolus i fluorouracyl 600 mg/m ² i.v. w 22-godz. wlewie w dniu 1. i 2.	400 mg/m ² i.v. bolus i fluorouracyl 600 mg/m ² i.v. w 22-godz. wlewie w dniu 1. i 2.	400 mg/m ² i.v. bolus i fluorouracyl 600 mg/m ² i.v. w 22-godz. wlewie w dniu 1. i 2.
Czas podawania cyklu	PMAB i CTH co 2 tygodnie	CET co 1 tydz., CTH co 2 tygodnie	CTH co 2 tygodnie	CTH co 2 tygodnie

5.2.4.4. Punkty końcowe

W badaniach PRIME i OPUS oceniano:

- całkowitą odpowiedź na leczenie (CR),
- częściową odpowiedź na leczenie (PR),
- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR),
- progresję choroby (PD),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- przeżycie całkowite (OS),
- ustabilizowanie choroby (SD),
- profil bezpieczeństwa.

W ramach analizy homogeniczności oceniono spójność pod względem definicji punktów końcowych raportowanych w badaniu PRIME i OPUS (Tabela 22). Największe rozbieżności stwierdzono w definicji częściowej odpowiedzi na leczenie (PR). W przypadku badania PRIME zdefiniowano ją jako ≥ 30 -procentowe ustąpienie oznak choroby, a w przypadku badania OPUS jako ustąpienie oznak choroby wynoszące $\geq 50\%$. Definicja PR w badaniu OPUS była więc bardziej rygorystyczna. Ponadto, niespójność w definiowaniu PR miała swoje przełożenie na odsetek obiektywnych odpowiedzi, który definiuje się jako sumę CR i PR. Stwierdzone różnice mogą mieć znaczny wpływ na wnioskowanie w przypadku PR oraz ORR. Nieznaczne różnice, które wydają się mieć zdecydowanie mniejszy wpływ na wnioskowanie, występowały także w definicji progresji choroby. W przypadku badania PRIME progresję określano jako $\geq 20\%$ powiększenie średnicy guza, połączone z brakiem PR, CR i SD lub pojawienie się nowych zmian nowotworowych. W badaniu OPUS progresję choroby określano jako wzrost średnicy guza wynoszący $\geq 25\%$ przy braku PR, CR i SD lub wystąpienie nowych zmian.

Tabela 22.
Ocena homogeniczności w zakresie definicji punktów końcowych raportowanych w badaniach PRIME i OPUS

Parametr	PRIME	OPUS
Metoda oceny odpowiedzi na leczenie oraz PFS	Kryteria RECIST	Kryteria WHO
Definicja ORR	Objective response rate (CR + PR)	Best overall response (CR + PR)
Definicja CR^a	Potwierdzone ustąpienie wszystkich oznak choroby w 4. tygodniu leczenia.	Brak definicji
Definicja PR^a	Spadek średnicy guza o $\geq 30\%$ w ciągu 4 tygodni leczenia	Spadek średnicy guza o $\geq 50\%$ w ciągu 4 tygodni leczenia
Definicja progresji^a	Wzrost wymiarów guza o $\geq 20\%$, brak PR, CR, SD, nowe zmiany chorobowe	Brak PR, CR, SD, nowe zmiany chorobowe, ≥ 25 -procentowy wzrost wymiarów pojedynczego guza
Pomiar progresji	Ocena radiologiczna progresji w oparciu o kryteria RECIST przeprowadzana w sposób centralny i zaślepiony	Progresja oceniana radiologicznie przez niezależny komitet w oparciu o kryteria WHO. Ocena przeprowadzana co 8 tygodni
PFS, OS	Brak definicji	Brak definicji

a) Definicje stosowane przez WHO lub RECIST. [132]

5.2.4.5. Podsumowanie

W analizie homogeniczności nie zaobserwowano istotnej niejednorodności w zakresie metodyki, schematów leczenia oraz charakterystyki populacji. Stwierdzono wprawdzie drobne różnice w odniesieniu do niektórych czynników (np. odsetek mężczyzn, odsetek pacjentów z ≥ 3 przerzutami), przy czym ich wpływ na wyniki porównania pośredniego wydaje się mocno ograniczony. Istotną różnicę między badaniami odnotowano natomiast w odniesieniu do definicji częściowej odpowiedzi na leczenie (PR), która wpływa także na wyniki dla odsetków obiektywnych odpowiedzi (ORR). Definicja PR jest bardziej rygorystyczna w przypadku badania OPUS, podczas gdy definicja progresji oraz pomiar odpowiedzi na leczenie i progresji bardziej rygorystyczny w badaniu PRIME. Pomimo istnienia wskazanych powyżej różnic między badaniami zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego, przy zastrzeżeniu, iż wyniki porównania pośredniego dla PR oraz ORR należy traktować z dużą ostrożnością.

6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

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

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie:

- pośrednie: PMAB + FOLFOX-4 vs CET + FOLFOX-4 w oparciu o wyniki badań PRIME oraz OPUS,
- bezpośrednie PMAB + mFOLFOX-6 vs BEV + mFOLFOX-6 w oparciu o badanie PEAK,
- bezpośrednie CET + FOLFIRI vs BEV + FOLFIRI w oparciu o badanie FIRE-3.

W związku ze wskazaniami rejestracyjnymi oraz dostępnością danych analizę przeprowadzono w następujących subpopulacjach:

- bez mutacji genów z rodziny RAS (KRAS i NRAS),
- bez mutacji genu KRAS.

6.1. Panitumumab vs cetuksymab

6.1.1. Panitumumab + FOLFOX vs FOLFOX

W publikacji Douillard 2010 zaprezentowano wyniki skuteczności PMAB + FOLFOX-4 względem FOLFOX-4 w populacji pacjentów bez mutacji w obrębie genu KRAS (Tabela 23).

W dodatkowej publikacji Douillard 2013 zaprezentowano wyniki skuteczności PMAB + FOLFOX-4 względem FOLFOX-4 w populacji pacjentów bez mutacji w obrębie całej rodziny genów z rodziny RAS, do której należą geny KRAS i NRAS (Tabela 23).

Tabela 23.
Status genów z rodziny RAS (NRAS, KRAS) oraz genu KRAS u pacjentów z badania PRIME [79]

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 z rodziny 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).

6.1.1.1. Populacja pacjentów bez mutacji genów z rodziny RAS

6.1.1.1.1. 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 24).

Tabela 24.
Progresja w porównaniu PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów bez mutacji genów z rodziny RAS

PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		HR [95% CI]	p	GRADE
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	W

6.1.1.1.2. 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 25).

Tabela 25.
Przeżycie całkowite w porównaniu PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów bez mutacji genów z rodziny RAS

Typ analizy	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		HR [95% CI]	p	G
	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	W
Przedłużona		25,8 mies. [21,7; 29,7]		20,2 mies. [17,6; 23,6]	HR = 0,77 [0,64; 0,94]	0,009	W

G – GRADE

6.1.1.1.3. 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 wyższy w grupie PMAB + FOLFOX-4 w porównaniu z FOLFOX-4 (RR = 1,59 [1,11; 2,26]; NNH = 10 [6; 41], Tabela 26).

Tabela 26.

Działania niepożądane dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów bez mutacji 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%)	RR = 1,01 [0,99 ^a ; 1,02]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]	W
Najgorszy stopień 3	146/256 (57%)	124/250 (50%)	RR = 1,15 [0,98; 1,35]	RD = 0,07 [-0,01; 0,16]	W
Najgorszy stopień 4	71/256 (28%)	51/250 (20%)	RR = 1,36 [0,99; 1,86]	RD = 0,07 [-0,001; 0,15]	S
Najgorszy stopień 5	14/256 (5%)	16/250 (6%)	RR = 0,85 [0,43; 1,71]	RD = -0,01 [-0,05; 0,03]	S
SAE ogółem	110/256 (43%)	92/250 (37%)	RR = 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%)	RR = 1,59 [1,11; 2,26]	NNH = 10 [6; 41]	S

a) 0,9945.

6.1.1.2. Populacja pacjentów bez mutacji genu KRAS

6.1.1.2.1. Progresa

Wykazano, że stosowanie PMAB + FOLFOX-4 w porównaniu ze schematem FOLFOX-4 przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia PFS (9,6 mies. vs 8,0 mies.; HR = 0,80 [0,66; 0,97]), jak również TTP² (10,8 mies. vs 9,2 mies.; HR = 0,77 [0,62; 0,97]).

Do określenia skuteczności uwzględniającej jakość życia wykorzystano statystykę Q-TWiST³, 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 27).

Tabela 27.

Progresa dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów bez mutacji genu KRAS

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.

6.1.1.2.2. 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

²TTP – czas do progresji (czas od randomizacji do progresji, bez uwzględnienia zgonu)

³ Quality-adjusted time without symptoms or toxicity

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 28).

Ponadto, analiza w dłuższym okresie obserwacji (tj. gdy zmarło ponad 80% chorych) wykazała istotną statystycznie 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 28.
Przeżycie całkowite dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów bez mutacji genu KRAS

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.

6.1.1.2.3. 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 (RB = 1,17 95%CI [1,001; 1,36]). Odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie, stabilizacją choroby oraz z progresją lub zgonem nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupami (Tabela 29).

Tabela 29.
Odpowiedź na leczenie dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów bez mutacji genu KRAS

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	175/317 (55%)	154/323 (48%)	RB = 1,16 [0,995; 1,35]	RD = 0,08 [-0,02; 0,15]	W
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]	W
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	199/325 (61%)	215/331 (65%)	RR = 0,94 [0,84; 1,06]	RD = -0,04 [-0,11; 0,04]	W
Zgony	165/325 (51%)	190/331 (57%)	RR = 0,88 [0,77; 1,02]	RD = -0,07 [-0,14; 0,01]	W

6.1.1.2.4. 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,
- hipomagnezemii,
- zanokcicy (Tabela 30).

Tabela 30.
Działania niepożądane w stopniu 3. i 4. dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów bez mutacji genu KRAS

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
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]	W
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.

6.1.1.2.5. 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%.

6.1.2. Cetuksymab + FOLFOX vs FOLFOX

W badaniu OPUS zaprezentowano wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania CET + FOLFOX-4 względem FOLFOX-4 w populacji pacjentów bez mutacji w obrębie genów KRAS (odpowiednio 82 i 97 pacjentów, publikacja Tejpar 2014).

W ramach dodatkowej analizy spośród pacjentów z dzikim genem KRAS (ekson 2.) poszukiwano chorych, u których nie wystąpiły mutacje także w eksonach 3 i 4 genu KRAS, oraz w eksonach 2, 3 i 4 genu NRAS. Zidentyfikowano 36 chorych w grupie CET + FOLFOX-4 oraz 46 chorych w grupie FOLFOX-4 spełniających powyższe kryteria (nazywanych dalej brakiem mutacji w genach z rodziny RAS). Liczebność populacji bez mutacji w genie KRAS, jak również bez mutacji w genach RAS z rodziny przedstawiono poniżej (Tabela 31).

Tabela 31.
Status genów KRAS u pacjentów z badania OPUS [111]

Charakterystyka	CET + FOLFOX-4	FOLFOX-4	Razem
KRAS, ekson 2 (kodon 12 i 13)			
Brak mutacji	82	97	179
Mutacja	77	59	136
RAS (KRAS lub NRAS – eksony 2,3 lub 4)^a			
Brak mutacji	36	46	82
Mutacja	17	19	36

a) Ocena mutacji RAS przeprowadzona u osób z brakiem mutacji KRAS była możliwa u 118/179 (66%) pacjentów.

6.1.2.1. Populacja pacjentów bez mutacji genów z rodziny RAS

6.1.2.1.1. Progresja

Dodanie CET do FOLFOX-4 w porównaniu z FOLFOX-4 przyczyniało się do istotnego statystycznie wydłużenia PFS (12,0 mies. vs 5,8mies.; HR = 0,43 [0,21; 0,88]; p = 0,0018; Tabela 32).

Tabela 32.

Progresja w porównaniu CET + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów bez mutacji genów z rodziny RAS

CET + FOLFOX-4		FOLFOX-4		HR [95% CI]	p	GRADE
N	Mediana	N	Mediana			
36	12,0 mies.	46	5,8 mies.	0,43 [0,21; 0,88]	0,0018	S

6.1.2.1.2. Przeżycie całkowite

Dodanie CET do FOLFOX-4 w porównaniu z FOLFOX-4 nie wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego (20,7 mies. vs 17,8 mies.; HR = 0,83 [0,49; 1,41]; Tabela 33).

Tabela 33.

Całkowite przeżycie w porównaniu CET + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów bez mutacji genów z rodziny RAS

CET + FOLFOX-4		FOLFOX-4		HR [95% CI]	p	GRADE
N	Mediana	N	Mediana			
36	20,7 mies.	46	17,8 mies.	0,83 [0,49; 1,41]	0,50	S

6.1.2.1.3. Odpowiedź na leczenie

Odsetek obiektywnych odpowiedzi (będący sumą odpowiedzi całkowitych oraz częściowych) był istotnie statystycznie większy w grupie CET + FOLFOX-4 niż w grupie FOLFOX-4 (61,1% vs 30,4%, p = 0,008; RB = 2,01 [1,21; 3,34]; NNT = 4 [2; 11], Tabela 34).

Tabela 34.

Odpowiedź na leczenie dla porównania CET + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów bez mutacji genów z rodziny RAS

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
Odsetek obiektywnych odpowiedzi	22/36 (61,1%)	14/46 (30,4%)	RB = 2,01 [1,21; 3,34]	NNT = 4 [2; 11]	S

6.1.2.2. Populacja pacjentów bez mutacji genu KRAS

6.1.2.2.1. Progresja

Dodanie CET do FOLFOX-4 w porównaniu z FOLFOX-4 przyczyniało się do istotnego statystycznie wydłużenia PFS (8,3 mies. vs 7,2 mies.; HR = 0,56 [0,38; 0,86]; p = 0,0064; Tabela 35).

Tabela 35.

Progresja w porównaniu CET + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów bez mutacji genu KRAS

CET + FOLFOX-4		FOLFOX-4		HR [95% CI]	p	GRADE
N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]			
82	8,3 mies. [7,2; 12,0]	97	7,2 mies. [5,6; 7,4]	0,56 [0,38; 0,86]	0,0064	S

6.1.2.2.2. Przeżycie całkowite

Dodanie CET do FOLFOX-4 w porównaniu z FOLFOX-4 nie wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego (22,8 mies. vs 18,5 mies.; HR = 0,86 [0,60; 1,22]; p = 0,39, Tabela 36).

Tabela 36.
Całkowite przeżycie w porównaniu CET + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów bez mutacji genu KRAS

CET + FOLFOX-4		FOLFOX-4		HR [95% CI]	p	GRADE
N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]			
82	22,8 mies. [19,3; 25,9]	97	18,5 mies. [16,4; 22,6]	0,86 [0,60; 1,22]	0,39	S

6.1.2.2.3. Odpowiedź na leczenie

Częściową odpowiedź na leczenie uzyskało 54% pacjentów w grupie badanej oraz 33% chorych w grupie kontrolnej. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (będący sumą pacjentów z całkowitą oraz pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie) był również istotnie statystycznie większy w grupie CET + FOLFOX-4 niż w grupie FOLFOX-4 (Tabela 37).

Odsetek pacjentów, u których była możliwa resekcja przerzutów był także istotnie statystycznie większy w grupie CET + FOLFOX-4 niż w grupie FOLFOX-4 (Tabela 37).

Tabela 37.
Odpowiedź na leczenie dla porównania CET + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów bez mutacji genu KRAS

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR/RB [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	GRADE
Odsetek obiektywnych odpowiedzi	47/82 (57%)	33/97 (34%)	RB = 1,68 [1,21; 2,35]	NNT = 5 [3; 12]	S
Całkowita odpowiedź na leczenie	3/82 (4%)	1/97 (1%)	RB = 3,55 [0,38; 33,47]	RD = 0,03 [-0,02; 0,07]	S
Częściowa odpowiedź na leczenie	44/82 (54%)	32/97 (33%)	RB = 1,63 [1,15; 2,30]	NNT = 5 [3; 16]	S
Stabilna choroba	24/82 (29%)	42/97 (43%)	RR = 0,68 [0,45; 1,01]	NNT = 8 [4; 1056]	S
Resekcje przerzutów	10/82 (12%)	3/97 (3%)	RB = 3,94 [1,12; 13,85]	NNT = 11 [6; 82]	S
Progresja	5/82 (6%)	15/97 (15%)	RR = 0,39 [0,15; 1,04]	NNT = 11 [6; 200]	S

6.1.2.2.4. Bezpieczeństwo

Dane dotyczące częstości pojawiania się działań niepożądanych w populacji z dzikim typem genów z rodziny KRAS przedstawia Tabela 38. CET dodany do FOLFOX-4 w porównaniu z FOLFOX-4 istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia AE stopnia 3./4. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym była neutropenia, która występowała z podobną częstością w ramieniu

CET + FOLFOX-4 oraz FOLFOX-4 (35% vs 32%). W grupie otrzymującej CET wyższe było ryzyko wystąpienia wysypki, oraz reakcji skórnych.

Tabela 38.
Działania niepożądane dla porównania CET + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów bez mutacji genu KRAS

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	GRADE
AE stopnia 3./4.	67/82 (82%)	62/97 (64%)	RR = 1,28 [1,07; 1,53]	NNH = 5 [3; 19]	W
Neutropenia	29/82 (35%)	31/97 (32%)	RR = 1,11 [0,73; 1,67]	RD = 0,03 [-0,10; 0,17]	S
Wysypka	9/82 (11%)	0/97 (0%)	RR = 22,43 [1,33; 379,67]	NNH = 9 [5; 25]	S
Biegunka	7/82 (9%)	5/97 (5%)	RR = 1,66 [0,55; 5,02]	RD = 0,03 [-0,04; 0,11]	S
Leukopenia	6/82 (7%)	5/97 (5%)	RR = 1,42 [0,45; 4,48]	RD = 0,02 [-0,05; 0,09]	S
Zmęczenie	1/82 (1%)	5/97 (5%)	RR = 0,24 [0,03; 1,98]	RD = -0,04 [-0,09; 0,01]	S
Neuropatia obwodowa	3/82 (4%)	8/97 (8%)	RR = 0,44 [0,12; 1,62]	RD = -0,05 [-0,11; 0,02]	S
Anemia	3/82 (4%)	2/97 (2%)	RR = 1,77 [0,30; 10,36]	RD = 0,02 [-0,03; 0,07]	S
Trombocytopenia	3/82 (4%)	0/97 (0%)	RR = 8,27 [0,43; 157,71]	RD = 0,04 [-0,01; 0,08]	S
Nadwrażliwość	1/82 (1%)	1/97 (1%)	RR = 1,18 [0,08; 18,62]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]	S
Parastezja	1/82 (1%)	5/97 (5%)	RR = 0,24 [0,03; 1,98]	RD = -0,04 [-0,09; 0,01]	S
Erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa	3/82 (4%)	1/97 (1%)	RR = 3,55 [0,38; 33,47]	RD = 0,03 [-0,02; 0,07]	S
Neuropatia	1/82 (1%)	3/97 (3%)	RR = 0,39 [0,04; 3,72]	RD = -0,02 [-0,06; 0,02]	S
Reakcje skórne^a	15/82 (18%)	0/97 (0%)	RR = 36,60 [2,22; 602,48]	NNH = 5 [3; 10]	S
Reakcje związane z infuzją	1/82 (1%)	2/97 (2%)	RR = 0,59 [0,05; 6,41]	RD = -0,01 [-0,05; 0,03]	S
Zdarzenia związane z neurotoksycznością^a	6/82 (7%)	14/97 (14%)	RR = 0,51 [0,20; 1,26]	RD = -0,07 [-0,16; 0,02]	S
Zdarzenia związane z sercem	3/82 (4%)	0/97 (0%)	RR = 8,27 [0,43; 157,71]	RD = 0,04 [-0,01; 0,08]	S
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej^a	2/82 (2%)	2/97 (2%)	RR = 1,18 [0,17; 8,21]	RD = 0,00 [-0,04; 0,05]	S

a) Brak zdarzeń stopnia 4.

6.1.2.3. Utrata z badania

W badaniu nie zamieszczono analizy pacjentów utraconych z badania w zależności od ich statusu genu KRAS lub genów z rodziny RAS. Z tego względu, poniższe dane dotyczą przerwania terapii dla całej populacji włączonej do badania OPUS.

W grupie badanej, w związku z działaniami niepożądanymi, terapia CET została przerwana u 39 pacjentów (23%) a chemioterapia u 51 pacjentów (30%), natomiast zaprzestanie obu rodzajów leczenia konieczne było u 16 pacjentów (9%). W związku z działaniami niepożądanymi, chemioterapia została wstrzymana u 42 pacjentów w grupie kontrolnej (25%). Najczęstszymi przyczynami przerwania terapii CET były reakcje nadwrażliwości (4%) i wysypka (4%). Terapii FOLFOX-4 w grupie CET + FOLFOX-4 przerywano najczęściej w związku z neutropenią (4%) i neuropatią (3%), a w grupie FOLFOX-4 z powodu neuropatii obwodowej (5%), neuropatii oraz parastezji (po 4%) i neutropenii (2%).

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

6.2. Panitumumab vs bewacyzumab

W badaniu PEAK zaprezentowano wyniki skuteczności PMAB + mFOLFOX-6 względem BEV + mFOLFOX-6 w populacji pacjentów bez mutacji w obrębie genu KRAS, a także bez mutacji w obrębie całej rodziny genów RAS, do której należą geny KRAS i NRAS. Status genów z rodziny RAS w całej populacji włączonej do badania przedstawia Tabela 41.

Tabela 41.
Status genów z rodziny RAS (NRAS, KRAS) oraz KRAS u pacjentów z badania PEAK

Charakterystyka	PMAB + mFOLFOX-6	BEV + mFOLFOX-6	Razem
KRAS, ekson 2^a			
Brak mutacji	142	143	285
RAS (KRAS lub NRAS – eksony 2,3 lub 4)			
Brak mutacji	88	82	170
Mutacja	24	27	51

a) Do badania byli włączani wyłącznie pacjenci z brakiem mutacji genu KRAS.

Dane dotyczące progresji oraz przeżycia całkowitego analizowano w dwóch punktach czasowych. Pierwszą datą graniczną był 30 maja 2012 roku, natomiast przedłużony okres obserwacji trwał do 3 stycznia 2013 roku. Analiza przedłużona została wykonana około rok po włączeniu ostatniego pacjenta do badania. W poniższej analizie zaprezentowano jedynie wyniki dla przedłużonego okresu obserwacji.

6.2.1. Populacja pacjentów bez mutacji genów z rodziny RAS

6.2.1.1. Progresja

PMAB dodany do mFOLFOX-6 istotnie statystycznie wydłużał PFS w porównaniu z BEV dodanym do mFOLFOX-6 (13,0 mies. vs 10,1 mies.; HR = 0,66 [0,46; 0,95]; p = 0,03, Tabela 42).

Tabela 42.
Przeżycie wolne od progresji dla porównania PMAB + mFOLFOX-6 vs BEV + mFOLFOX-6 u pacjentów bez mutacji genów z rodziny RAS

PMAB + mFOLFOX-6		BEV + mFOLFOX-6		HR [95% CI]	p	GRADE
N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]			
88	13,0 mies. [10,9; 15,1]	82	10,1 mies. [9,0; 12,7]	HR = 0,66 [0,46; 0,95]	0,03	S

6.2.1.2. Przeżycie całkowite

Mediana przeżycia całkowitego w grupie PMAB + mFOLFOX-6 była numerycznie wyższa niż w grupie BEV + mFOLFOX-6 (41,3 vs 28,9 mies.). Zaobserwowana różnica znajduje się blisko granicy

istotności statystycznej (HR = 0,63 [0,39; 1,02]; p = 0,058), a z uwagi na wyraźną różnicę w wartościach median uzyskany wynik sugeruje na klinicznie istotną przewagę PMAB nad BEV (Tabela 43).

Tabela 43.
Przeżycie całkowite dla porównania PMAB + mFOLFOX-6 vs BEV + mFOLFOX-6 u pacjentów bez mutacji genów z rodziny RAS

PMAB + mFOLFOX-6		BEV + mFOLFOX-6		HR [95% CI]	p	GRADE
N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]			
88	41,3 mies. [28,8; 41,3]	82	28,9 mies. [23,9; 31,3]	HR = 0,63 [0,39; 1,02]	0,058	S

6.2.1.3. Odpowiedź na leczenie

Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie wynosił 64% w grupie PMAB + mFOLFOX-6 oraz 60% w grupie BEV + mFOLFOX-6 (Tabela 44). W żadnym z analizowanych punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PMAB + mFOLFOX-6 oraz BEV + mFOLFOX-6.

Tabela 44.
Odpowiedź na leczenie dla porównania PMAB + mFOLFOX-6 vs BEV + mFOLFOX-6 u pacjentów bez mutacji genów z rodziny RAS

Punkt końcowy	n/N (%)	n/N (%)	RB [95% CI]	RD [95% CI]	GRADE
Całkowita odpowiedź na leczenie	2/88 (2%)	1/81 (1%)	RB = 1,84 [0,17; 19,92]	RD = 0,01 [-0,03; 0,05]	S
Odsetek obiektywnych odpowiedzi	56/88 (64%)	49/81 (60%)	RB = 1,05 [0,83; 1,33]	RD = 0,03 [-0,11; 0,18]	W
Częściowa odpowiedź na leczenie	54/88 (61%)	48/81 (59%)	RB = 1,04 [0,81; 1,32]	RD = 0,02 [-0,13; 0,17]	W
Stabilna choroba	23/88 (26%)	22/81 (27%)	RB = 0,96 [0,58; 1,59]	RD = -0,01 [-0,14; 0,12]	S
Progresja	1/88 (1%)	4/81 (5%)	RR = 0,23 [0,03; 2,02]	RD = -0,04 [-0,09; 0,01]	S

6.2.1.4. Bezpieczeństwo

Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów z SAE oraz AE prowadzących do zaprzestania stosowania leku (Tabela 45).

Tabela 45.
Działania niepożądane dla porównania PMAB + mFOLFOX-6 vs BEV + mFOLFOX-6 u pacjentów bez mutacji genów z rodziny RAS

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	GRADE
SAE	37/86 (43%)	31/80 (39%)	RR = 1,11 [0,77; 1,60]	RD = 0,04 [-0,11; 0,19]	S
AE prowadzące do zaprzestania stosowania leku	21/86 (24%)	23/80 (29%)	RR = 0,85 [0,51; 1,41]	RD = -0,04 [-0,18; 0,09]	S

6.2.2. Populacja pacjentów bez mutacji genu KRAS

6.2.2.1. Progresa

Różnica pomiędzy terapiami PMAB + mFOLFOX-6 a BEV + mFOLFOX-6 pod względem wpływu na PFS nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (10,9 mies. vs 10,1 mies.; HR = 0,84 [0,64; 1,11]; p = 0,22, Tabela 46).

Tabela 46.
Przeżycie wolne od progresji dla porównania PMAB + mFOLFOX-6 vs BEV + mFOLFOX-6 u pacjentów bez mutacji genu KRAS

PMAB + mFOLFOX-6		BEV + mFOLFOX-6		HR [95% CI]	p	GRADE
N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]			
142	10,9 mies. [9,7; 12,8]	143	10,1 mies. [9,0; 12,0]	HR = 0,84 [0,64; 1,11]	0,22	S

6.2.2.2. Przeżycie całkowite

PMAB dodany do mFOLFOX-6 istotnie statystycznie wydłuża OS w porównaniu z BEV dodanym do mFOLFOX-6 (34,2 mies. vs 24,3 mies.; HR = 0,62 [0,44; 0,89]; p = 0,009, Tabela 47).

Tabela 47.
Przeżycie całkowite dla porównaniu PMAB + mFOLFOX-6 vs BEV + mFOLFOX-6 u pacjentów bez mutacji genu KRAS

PMAB + mFOLFOX-6		BEV + mFOLFOX-6		HR [95% CI]	p	GRADE
N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]			
142	34,2 mies. [26,6; NR]	143	24,3 mies. [21,0; 29,2]	HR = 0,62 [0,44; 0,89]	0,009	S

NR – not reached

6.2.2.3. Odpowiedź na leczenie

Odsetek obiektywnych odpowiedzi wynosił 58% w grupie PMAB + mFOLFOX-6 oraz 54% w grupie BEV + mFOLFOX-6, przy braku istotnej statystycznie różnicy między grupami. W żadnym z pozostałych analizowanych punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PMAB + mFOLFOX-6 oraz BEV + mFOLFOX-6 (Tabela 48).

Tabela 48.
Odpowiedź na leczenie dla porównania PMAB + mFOLFOX-6 vs BEV + mFOLFOX-6 u pacjentów bez mutacji genu KRAS

Punkt końcowy	n/N (%)	n/N (%)	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	GRADE
Całkowita odpowiedź na leczenie	3/142 (2%)	1/142 (<1%)	RB = 3,00 [0,32; 28,50]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]	S

Punkt końcowy	n/N (%)	n/N (%)	RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	GRADE
Odsetek obiektywnych odpowiedzi	82/142 (58%)	76/142 (54%)	RB = 1,08 [0,88; 1,33]	RD = 0,04 [-0,07; 0,16]	W
Częściowa odpowiedź na leczenie	79/142 (56%)	75/142 (53%)	RB = 1,05 [0,85; 1,30]	RD = 0,03 [-0,09; 0,14]	W
Stabilna choroba	46/142 (32%)	46/142 (32%)	RB = 1,00 [0,71; 1,40]	RD = 0,00 [-0,11; 0,11]	S
Resekcje przerzutów	18/142 (13%)	16/142 (11%)	RB = 1,13 [0,60; 2,12]	RD = 0,01 [-0,06; 0,09]	S
Progresja	4/142 (3%)	8/142 (6%)	RR = 0,50 [0,15; 1,62]	RD = -0,03 [-0,07; 0,02]	S

6.2.2.4. Bezpieczeństwo

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie ryzyka wystąpienia SAE oraz AE prowadzących do zaprzestania stosowania leku nie różniło się znacząco pomiędzy grupami (Tabela 49). Szczegółowa analiza występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (niezależnie od stopnia nasilenia) wykazała, że stosowanie terapii PMAB w porównaniu z BEV w sposób znaczący zwiększa częstość występowania chorób skóry, hipomagnezemii, zapalenia błony śluzowej, zapalenia jamy ustnej, hipokaliemii, trombocytopenii, spadku masy ciała, zanokcicy, gorączki, zapalenia spojówek i zapalenia warg. Z kolei BEV częściej niż PMAB powodował nadciśnienie, wyciek z nosa oraz ból jamy ustnej i gardła (Tabela 50).

Analiza AE ≥ 3 . stopnia wykazała, że terapia PMAB + mFOLFOX-6 w sposób znaczący zwiększa częstość występowania chorób skóry, hipomagnezemii, zapalenia jamy ustnej i zapalenia błony śluzowej, natomiast terapia BEV + mFOLFOX-6 w sposób znaczący zwiększa ryzyko występowania nadciśnienia. (Tabela 51).

Tabela 49.
Działania niepożądane dla porównania PMAB + mFOLFOX-6 vs BEV + mFOLFOX-6 u pacjentów bez mutacji genu KRAS

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	GRADE
SAE	61/139 (44%)	53/139 (38%)	RR = 1,15 [0,87; 1,53]	RD = 0,06 [-0,06; 0,17]	S
AE prowadzące do zaprzestania stosowania leku	34/139 (24%)	37/139 (27%)	RR = 0,92 [0,61; 1,37]	RD = -0,02 [-0,12; 0,08]	S

a) Pacjenci, u których wystąpiły AE

Tabela 50.
Działania niepożądane z podziałem na rodzaj zdarzenia dla porównania PMAB + mFOLFOX-6 i BEV + mFOLFOX-6 u pacjentów bez mutacji genu KRAS (uwzględniono zdarzenia występujące z częstością $\geq 5\%$)

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	GRADE
Choroby skóry	135/139 (97%)	62/139 (45%)	RR = 2,18 [1,81; 2,63]	NNH = 1 [1; 2]	W
Nudności	75/139 (54%)	83/139 (60%)	RR = 0,90 [0,74; 1,11]	RD = -0,06 [-0,17; 0,06]	W
Hipomagnezemia	57/139 (41%)	9/139 (6%)	RR = 6,33 [3,27; 12,28]	NNH = 2 [2; 3]	S
Spadek apetytu	56/139 (40%)	44/139 (32%)	RR = 1,27 [0,93; 1,75]	RD = 0,09 [-0,03; 0,20]	S
Zmęczenie	50/139 (36%)	65/139 (47%)	RR = 0,77 [0,58; 1,02]	RD = -0,11 [-0,22; 0,01]	S

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	GRADE
Zapalenie błony śluzowej	49/139 (35%)	21/139 (15%)	RR = 2,33 [1,48; 3,67]	NNH = 4 [3; 9]	S
Zapalenie jamy ustnej	47/139 (34%)	31/139 (22%)	RR = 1,52 [1,03; 2,23]	NNH = 8 [4; 96]	S
Hipokaliemia	38/139 (27%)	18/139 (13%)	RR = 2,11 [1,27; 3,51]	NNH = 6 [4; 19]	S
Trombocytopenia	34/139 (24%)	17/139 (12%)	RR = 2,00 [1,17; 3,41]	NNH = 8 [4; 30]	S
Spadek masy ciała	31/139 (22%)	16/139 (12%)	RR = 1,94 [1,11; 3,38]	NNH = 9 [5; 48]	S
Zanokcica	25/139 (18%)	2/139 (1%)	RR = 12,50 [3,02; 51,76]	NNH = 6 [4; 10]	S
Gorączka	22/139 (16%)	30/139 (22%)	RR = 0,73 [0,45; 1,21]	RD = -0,06 [-0,15; 0,03]	S
Odwodnienie	19/139 (14%)	10/139 (7%)	RR = 1,90 [0,92; 3,94]	RD = 0,06 [-0,01; 0,14]	S
Zapalenie spojówek	16/139 (12%)	4/139 (3%)	RR = 4,00 [1,37; 11,66]	NNH = 11 [6; 37]	S
Dyzestezja	13/139 (9%)	23/139 (17%)	RR = 0,57 [0,30; 1,07]	RD = -0,07 [-0,15; 0,01]	S
Hipokalcemia	12/139 (9%)	5/139 (4%)	RR = 2,40 [0,87; 6,63]	RD = 0,05 [-0,01; 0,11]	S
Zapalenie warg	8/139 (6%)	0/139 (0%)	RR = 17,00 [0,99; 291,71]	NNH = 17 [10; 59]	S
Nadciśnienie	6/139 (4%)	35/139 (25%)	RR = 0,17 [0,07; 0,39]	NNT = 5 [4; 8]	S
Ból jamy ustnej i gardła	4/139 (3%)	12/139 (9%)	RR = 0,33 [0,11; 1,01]	NNT = 18 [9; 311]	S
Wyciek z nosa	3/139 (2%)	13/139 (9%)	RR = 0,23 [0,07; 0,79]	NNT = 14 [8; 57]	S

Tabela 51.

Działania niepożądane stopnia ≥ 3 . dla porównania PMAB + mFOLFOX-6 i BEV +mFOLFOX-6 u pacjentów bez mutacji genu KRAS

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	GRADE
Choroby skóry	44/139 (32%)	2/139 (1%)	RR = 22,00 [5,44; 88,98]	NNH = 3 [2; 4]	S
Nudności	2/139 (1%)	1/139 (<1%)	RR = 2,00 [0,18; 21,80]	RD = 0,01 [-0,02; 0,03]	S
Hipomagnezemia	10/139 (7%)	0/139 (0%)	RR = 21,00 [1,24; 354,91]	NNH = 13 [8; 36]	S
Spadek apetytu	7/139 (5%)	2/139 (1%)	RR = 3,50 [0,74; 16,55]	RD = 0,04 [-0,01; 0,08]	S
Zmęczenie	15/139 (11%)	12/139 (9%)	RR = 1,25 [0,61; 2,57]	RD = 0,02 [-0,05; 0,09]	S
Zapalenie błony śluzowej	10/139 (7%)	2/139 (<1%)	RR = 5,00 [1,12; 22,41]	NNH = 17 [9; 97]	S
Zapalenie jamy ustnej	7/139 (5%)	1/139 (<1%)	RR = 7,00 [0,87; 56,15]	NNH = 23 [12; 238]	S
Hipokaliemia	15/139 (11%)	7/139 (5%)	RR = 2,14 [0,90; 5,09]	RD = 0,06 [-0,01; 0,12]	S
Trombocytopenia	2/139 (1%)	0/139 (0%)	RR = 5,00 [0,24; 103,21]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]	S
Spadek masy ciała	2/139 (1%)	1/139 (<1)	RR = 2,00 [0,18; 21,80]	RD = 0,01 [-0,02; 0,03]	S
Zanokcica	2/139 (1%)	0/139 (0%)	RR = 5,00 [0,24; 103,21]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]	S
Gorączka	1/139 (<1)	1/139 (<1)	RR = 1,00 [0,06; 15,83]	RD = 0,00 [-0,02; 0,02]	S
Odwodnienie	6/139 (4%)	1/139 (<1)	RR = 6,00 [0,73; 49,19]	RD = 0,04 [-0,001; 0,07]	S
Zapalenie spojówek	0/139 (0%)	0/139 (0%)	x	x	X
Dyzestezja	0/139 (0%)	2/139 (1%)	RR = 0,20 [0,01; 4,13]	RD = -0,01 [-0,04; 0,01]	S
Hipokalcemia	2/139 (1%)	0/139 (0%)	RR = 5,00 [0,24; 103,21]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]	S
Zapalenie warg	0/139 (0%)	0/139 (0%)	x	x	X

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH/NNT [95% CI]	GRADE
Nadciśnienie	0/139 (0%)	10/139 (7%)	RR = 0,05 [0,003; 0,80]	NNT = 14 [9; 37]	S
Ból jamy ustnej i gardła	0/139 (0%)	0/139 (0%)	x	x	X
Wyciek z nosa	0/139 (0%)	0/139 (0%)	x	x	X

6.2.2.5. Utrata z badania

Współczynnik przerywania leczenia był zbliżony pomiędzy grupami PMAB + mFOLFOX-6 i BEV + mFOLFOX-6 (24–27%).

6.3. Cetuksymab vs bewacuzymab

Do badania FIRE-3 kwalifikowano pacjentów niezależnie od statusu odnośnie genów z rodziny RAS. W trakcie trwania badania najpierw oznaczano status genu KRAS (ekson 2). Brak mutacji KRAS stwierdzono u 592 osób. Następnie, oznaczano także status genów z rodziny RAS (KRAS – eksony 2, 3, 4; NRAS – eksony 2, 3, 4). Spośród 407 chorych, dla których przeprowadzono taką analizę, u 342 nie stwierdzono mutacji w obrębie genów z rodziny RAS (Tabela 52).

Tabela 52.
Status genów z rodziny RAS (NRAS, KRAS) oraz KRAS u pacjentów z badania PEAK

Charakterystyka	CET + FOLFIRI	BEV + FOLFIRI	Razem
KRAS, ekson 2			
Brak mutacji	297	295	592
Mutacja	58	55	113
RAS (KRAS lub NRAS – eksony 2,3 lub 4)			
Brak mutacji	171	171	342
Mutacja ^a	34	31	65

a) Liczba pacjentów z genem KRAS typu dzikiego (ekson 2) i mutacją genu/genów z rodziny RAS.

6.3.1. Populacja pacjentów bez mutacji genów z rodziny RAS

6.3.1.1. Progresja

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami CET + FOLFIRI i BEV + FOLFIRI odnośnie wpływu na PFS (10,4 mies. vs 10,2 mies.; HR = 0,93 [0,74; 1,17]; p = 0,54, Tabela 53).

Tabela 53.

Przeżycie wolne od progresji dla porównania CET + FOLFIRI vs BEV + FOLFIRI u pacjentów bez mutacji genów z rodziny RAS

CET + FOLFIRI		BEV + FOLFIRI		HR [95% CI]	p	GRADE
N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]			
171	10,4 mies. [9,5; 12,2]	171	10,2 mies. [9,3; 11,5]	HR = 0,93 [0,74; 1,17]	0,54	W

6.3.1.2. Przeżycie całkowite

Dodanie CET do FOLFIRI przyczyniało się do istotnego statystycznie wydłużenia OS w porównaniu z terapią złożoną z BEV oraz FOLFIRI (33,1 mies. vs 25,6 mies.; HR = 0,70 [0,53; 0,92]; p = 0,011, Tabela 54).

Tabela 54.

Przeżycie całkowite dla porównania CET + FOLFIRI vs BEV + FOLFIRI u pacjentów bez mutacji genów z rodziny RAS

CET + FOLFIRI		BEV + FOLFIRI		HR [95% CI]	p	GRADE
N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]			
171	33,1 mies. [24,5; 39,4]	171	25,6 mies. [22,7; 28,6]	HR = 0,70 [0,53; 0,92]	0,011	S

6.3.1.3. Odpowiedź na leczenie

Odsetek obiektywnych odpowiedzi wynosił 65,5% w grupie CET + FOLFIRI i 59,6% w grupie BEV + FOLFIRI, a różnica między grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (Tabela 55).

Tabela 55.

Odpowiedź na leczenie dla porównania CET + FOLFIRI vs BEV + FOLFIRI u pacjentów bez mutacji genów z rodziny RAS

Punkt końcowy	n/N (%)	n/N (%)	RB [95% CI]	RD [95% CI]	GRADE
Odsetek obiektywnych odpowiedzi	112/171 (65,5%)	102/171 (59,6%)	RB = 1,10 [0,93; 1,29]	RD = 0,06 [-0,04; 0,16]	W

6.3.2. Populacja pacjentów bez mutacji genu KRAS

6.3.2.1. Progresja

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami CET + FOLFIRI i BEV + FOLFIRI pod względem wpływu na PFS (10,0 mies. vs 10,3 mies.; HR = 1,06 [0,88; 1,26]; p = 0,547, Tabela 56).

Tabela 56.

Przeżycie wolne od progresji dla porównaniu CET + FOLFIRI vs BEV + FOLFIRI u pacjentów bez mutacji genu KRAS

CET + FOLFIRI		BEV + FOLFIRI		HR [95% CI]	p	GRADE
N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]			
297	10,0 mies. [8,8; 10,8]	295	10,3 mies. [9,8; 11,3]	HR = 1,06 [0,88; 1,26]	0,547	W

6.3.2.2. Przeżycie całkowite

CET dodany do FOLFIRI istotnie statystycznie wydłużał OS w porównaniu z BEV dodanym do FOLFIRI (28,7 mies. vs 25,0 mies.; HR = 0,77 [0,62; 0,96]; p = 0,017, Tabela 57).

Tabela 57.

Przeżycie całkowite dla porównania PMAB + FOLFIRI vs BEV + FOLFIRI u pacjentów bez mutacji genu KRAS

CET + FOLFIRI		BEV + FOLFIRI		HR [95% CI]	p	GRADE
N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]			
297	28,7 mies. [24,0; 36,6]	295	25,0 mies. [22,7; 27,6]	HR = 0,77 [0,62; 0,96]	0,017	W

6.3.2.3. Odpowiedź na leczenie

W grupie CET + FOLFIRI znamienne statystycznie wyższy niż w ramieniu BEV + FOLFIRI był odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie (4,4% vs 1,4%, RB = 3,23 [1,06; 9,79], NNT = 34 [18; 289], Tabela 58).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic odnośnie odsetka obiektywnych odpowiedzi (62% vs 58%; p = 0,183). Autorzy badania FIRE-3 przeprowadzili dodatkową analizę odnośnie tego punktu końcowego, uwzględniając jedynie pacjentów, którzy otrzymali ≥ 3 cykle terapii oraz zostali przynajmniej raz w okresie obserwacji poddani ocenie przy pomocy tomografii komputerowej. W tej dodatkowej analizie wykazano istotną statystycznie przewagę CET + FOLFIRI nad BEV + FOLFIRI pod względem odsetka obiektywnej odpowiedzi na leczenie (72,2% vs 63,1%; p = 0,017, Tabela 58).

Tabela 58.

Odpowiedź na leczenie dla porównania CET + FOLFIRI vs BEV + FOLFIRI u pacjentów bez mutacji genu KRAS

Punkt końcowy	n/N (%)	n/N (%)	RR/RB [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	GRADE
Całkowita odpowiedź na leczenie	13/297 (4,4%)	4/295 (1,4%)	RB = 3,23 [1,06; 9,79]	NNT = 34 [18; 289]	S
Obiektywna odpowiedź na leczenie	184/297 (62%)	171/295 (58%)	RB = 1,07 [0,94; 1,22]	RD = 0,04 [-0,04; 0,12]	W
Zmodyfikowana odsetek obiektywna odpowiedź ^a	184/255 (72,2%)	171/271 (63,1%)	RB = 1,14 [1,02; 1,29]	NNT = 12 [6; 91]	W
Częściowa odpowiedź na leczenie	171/297 (57,6%)	167/295 (56,6%)	RB = 1,02 [0,88; 1,17]	RD = 0,01 [-0,07; 0,09]	W
Stabilna choroba	53/297 (17,8%)	85/295 (28,8%)	RR = 0,62 [0,46; 0,84]	NNT = 10 [6; 24]	S

Punkt końcowy	n/N (%)	n/N (%)	RR/RB [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	GRADE
Progresja	21/297 (7,1%)	16/295 (5,4%)	RR = 1,30 [0,69; 2,45]	RD = 0,02 [-0,02; 0,06]	S

a) Włączono pacjentów, którzy dostali ≥ 3 cykle terapii i zostali przynajmniej raz przebadani przy pomocy tomografii komputerowej po włączeniu do badania.

6.3.2.4. Utrata z badania

Przyczyny utraty z badania pacjentów z genem KRAS typu dzikiego przedstawia Tabela 59. W grupie leczonej CET + FOLFIRI wyższe było ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych niż w ramieniu BEV + FOLFIRI. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic odnośnie zgonów oraz innych przyczyn utraty z badania.

Tabela 59.
Przyczyny utraty z badania dla porównania CET + FOLFIRI vs BEV + FOLFIRI u pacjentów bez mutacji genu KRAS

Przyczyna utraty	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	GRADE
Wczesny zgon	1/297 (0,3%)	4/295 (1,4%)	RR = 0,25 [0,03; 2,21]	RD = -0,01 [-0,02; 0,005]	S
Reakcja alergiczna	13/297 (4,4%)	0/295 (0%)	RR = 26,82 [1,60; 449,07]	NNH = 22 [14; 50]	S
Inne	28/297 (9,4%)	20/295 (6,8%)	RR = 1,39 [0,80; 2,41]	RD = 0,03 [-0,02; 0,07]	S

6.3.3. Analiza bezpieczeństwa

W ramach analizy bezpieczeństwa przeprowadzono ocenę ryzyka występowania działań niepożądanych w stopniu 3. i 4. Ze względu na brak opublikowanej analizy bezpieczeństwa w populacji pacjentów z niezmutowanymi genami z rodziny RAS lub z genem KRAS typu dzikiego, poniższa analiza dotyczy grupy pacjentów ze zmutowanym genem KRAS (Tabela 60).

CET + FOLFIRI powoduje statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania wysypki trądzikopodobnej w porównaniu do terapii BEV + FOLFIRI (20% vs 0%; $p < 0,001$). Z kolei leczenie BEV + FOLFIRI spowodowało zwiększenie częstości występowania nadciśnienia, jednak wynik ten nie osiągnął istotności statystycznej (8% vs 22%; $p = 0,082$).

Tabela 60.
Działania niepożądane w stopniu 3. i 4. dla porównania CET + FOLFIRI vs BEV + FOLFIRI u pacjentów ze zmutowanym genem KRAS

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	GRADE
Anemia	1/50 (2%)	2/46 (4%)	RR = 0,46 [0,04; 4,91]	RD = -0,02 [-0,09; 0,05]	S
Trombocytopenia	0/50 (0%)	0/46 (0%)	ND	ND	ND
Leukopenia	9/50 (18%)	4/46 (9%)	RR = 2,07 [0,68; 6,27]	RD = 0,09 [-0,04; 0,23]	S
Neutropenia	14/50 (28%)	8/46 (17%)	RR = 1,61 [0,74; 3,48]	RD = 0,11 [-0,06; 0,27]	S
Wysypka trądzikopodobna	10/50 (20%)	0/46 (0%)	RR = 19,35 [1,17; 321,20]	NNH = 5 [3; 11]	S

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	GRADE
Nadciśnienie	4/50 (8%)	10/46 (22%)	RR = 0,37 [0,12; 1,09]	RD = -0,14 [-0,28; 0,00]	S
Nudności	2/50 (4%)	1/46 (2%)	RR = 1,84 [0,17; 19,62]	RD = 0,02 [-0,05; 0,09]	S
Infekcja	2/50 (4%)	3/46 (7%)	RR = 0,61 [0,11; 3,51]	RD = -0,03 [-0,11; 0,06]	S
Biegunka	3/50 (6%)	7/46 (15%)	RR = 0,39 [0,11; 1,44]	RD = -0,09 [-0,22; 0,03]	S
Zakrzepica żył głębokich	2/50 (4%)	5/46 (11%)	RR = 0,37 [0,08; 1,80]	RD = -0,07 [-0,17; 0,04]	S
Zapalenie jamy ustnej	5/50 (10%)	1/46 (2%)	RR = 4,60 [0,56; 37,92]	RD = 0,08 [-0,01; 0,17]	S
Hepatotoksyczność	8/50 (16%)	5/46 (11%)	RR = 1,47 [0,52; 4,18]	RD = 0,05 [-0,08; 0,19]	S
Zatorowość płucna	2/50 (4%)	3/46 (7%)	RR = 0,61 [0,11; 3,51]	RD = -0,03 [-0,11; 0,06]	S
Ból	4/50 (8%)	3/46 (7%)	RR = 1,23 [0,29; 5,19]	RD = 0,01 [-0,09; 0,12]	S
Hipokaliemia	3/50 (6%)	1/46 (2%)	RR = 2,76 [0,30; 25,60]	RD = 0,04 [-0,04; 0,12]	S
Krwotok	0/50 (0%)	1/46 (2%)	RR = 0,31 [0,01; 7,36]	RD = -0,02 [-0,08; 0,04]	S
Zdarzenie zakrzepowe	4/50 (8%)	8/46 (17%)	RR = 0,46 [0,15; 1,43]	RD = -0,09 [-0,23; 0,04]	S

6.4. Podsumowanie analizy klinicznej

Skuteczność

W bezpośrednim porównaniu wykazano, że u pacjentów z brakiem mutacji w obrębie genów z rodziny RAS PMAB dodany do mFOLFOX-6 zapewnia dłuższe przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite niż BEV dodany do mFOLFOX-6. W populacji pacjentów z genem KRAS typu dzikiego przeżycie wolne od progresji nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami, natomiast dodanie PMAB do mFOLFOX-6 zapewniało istotnie statystycznie dłuższe przeżycie całkowite niż dodanie BEV do mFOLFOX-6. Odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupami (Tabela 61).

W porównaniu bezpośrednim wykazano, że dodanie CET zamiast BEV do schematu FOLFIRI skutkuje wydłużeniem przeżycia całkowitego w obu analizowanych populacjach (bez mutacji KRAS oraz bez mutacji genów z rodziny RAS). Ponadto, terapia CET + FOLFIRI w porównaniu do BEV + FOLFIRI, w sposób istotny statystycznie zwiększa odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie (Tabela 61).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących PMAB z CET. W porównaniu pośrednim przez wspólną grupę referencyjną (FOLFOX-4) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PMAB + FOLFOX-4 a CET + FOLFOX-4 w żadnej z analizowanych populacji (bez mutacji KRAS oraz bez mutacji w obrębie genów z rodziny RAS) odnośnie PFS, OS, jak również pod względem szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie (Tabela 61).

Bezpieczeństwo

W badaniu PRIME analiza dotycząca subpopulacji z brakiem mutacji w obrębie genów z rodziny RAS nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy PMAB + FOLFOX-4 oraz FOLFOX+4 odnośnie AE ogółem oraz SAE ogółem, natomiast odsetek pacjentów doświadczających SAE prowadzących do zaprzestania stosowania terapii był istotnie statystycznie wyższy w ramieniu PMAB + FOLFOX-4. W tym samym badaniu wykazano, że w populacji pacjentów z genem KRAS typu dzikiego dodanie PMAB do FOLFOX-4 zwiększa ryzyko występowania objawów skórnych, biegunki, hipokaliemii, zmęczenia, zapalenia błony śluzowej i zanokcicy.

Wyniki badania OPUS wskazują, że dodanie CET do FOLFOX-4 istotnie statystycznie zwiększa ryzyko występowania AE stopnia 3./4., wysypki i reakcji skórnych.

W badaniu PEAK, w populacji z brakiem mutacji w obrębie genów z rodziny RAS nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów z SAE oraz AE prowadzących do zaprzestania stosowania leku. Analiza bezpieczeństwa dla populacji z niezmutowanym genem KRAS wykazała, że w grupie PMAB + mFOLFOX-6 odsetki pacjentów doświadczających chorób skóry, hipomagnezdemii, zapalenia błony śluzowej, zapalenia jamy ustnej, hipokaliemii, trombocytopenii, spadku masy ciała, zanokcicy, gorączki, zapalenia spojówek i zapalenia warg były istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą BEV + mFOLFOX-6. Ponadto, w populacji bez mutacji genu KRAS, terapia BEV + mFOLFOX-6 w sposób znaczący zwiększa ryzyko nadciśnienia, wycieku z nosa oraz bólu jamy ustnej i gardła.

Brak wyników analizy bezpieczeństwa z badania FIRE-3 dla analizowanych populacji. Dostępne są jednakże wyniki dla populacji ze zmutowanym genem KRAS. Niniejsza analiza wykazała istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z wysypką trądzikopodobną w grupie CET + FOLFIRI w porównaniu z grupą BEV + FOLFIRI. Ponadto, zanotowano wyższy odsetek pacjentów z nadciśnieniem w grupie BEV + FOLFIRI w porównaniu z pacjentami z grupy CET + FOLFIRI, jednakże różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.

Tabela 61.
Podsumowanie wyników analizy skuteczności PMAB, CET i BEV

Punkt końcowy	Populacja WT RAS			Populacja WT KRAS		
	PMAB + FOLFOX-4 vs CET + FOLFOX-4 ^a	PMAB + mFOLFOX-6 vs BEV + mFOLFOX-6	CET + FOLFIRI vs BEV + FOLFIRI	PMAB + FOLFOX-4 vs CET + FOLFOX-4 ^a	PMAB + mFOLFOX-6 vs BEV + mFOLFOX-6	CET + FOLFIRI vs BEV + FOLFIRI
Punkty końcowe związane z czasem						
PFS	■	HR = 0,66 [0,46; 0,95]	HR = 0,93 [0,74; 1,17]	■	HR = 0,84 [0,64; 1,11]	HR = 1,06 [0,88; 1,26]
OS	■	HR = 0,63 [0,39; 1,02]	HR = 0,70 [0,53; 0,92]	■	HR = 0,62 [0,44; 0,89]	HR = 0,77 [0,62; 0,96]
Odpowiedź na leczenie						
CR	■	RB = 1,84 [0,17; 19,92]	ND	■	RB = 3,00 [0,32; 28,50]	RB = 3,23 [1,06; 9,79]
ORR	■	RB = 1,05 [0,83; 1,33]	RB = 1,10 [0,93; 1,29]	■	RB = 1,08 [0,88; 1,33]	RB = 1,07 [0,94; 1,22]
PR	■	RB = 1,04 [0,81; 1,32]	ND	■	RB = 1,05 [0,85; 1,30]	RB = 1,02 [0,88; 1,17]
SD	■	RB = 0,96 [0,58; 1,59]	ND	■	RB = 1,00 [0,71; 1,40]	RR = 0,62 [0,46; 0,84]
Resekcje przerzutów	■	ND	ND	■	RB = 1,13 [0,60; 2,12]	ND
PD	■	RR = 0,23 [0,03; 2,02]	ND	■	RR = 0,50 [0,15; 1,62]	RR = 1,30 [0,69; 2,45]

a) Porównanie pośrednie metodą Buchera.

7. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania PMAB, BEV i CET, 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 PMAB w skojarzeniu z chemioterapią opartą na oksaliplatinie 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. [133]
- z 27 czerwca 2012 roku, dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego Vectibix® (PMAB) 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. [134]
- 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. [135, 136]
- z 2011 roku, dotyczący istotności potwierdzenia statusu genu KRAS przed rozpoczęciem stosowania produktu PMAB. W komunikacie tym firma Amgen informuje, że stosowanie PMAB w skojarzeniu z chemioterapią opartą na oksaliplatinie 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. [137, 138]

- 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. [139]

W 2013 roku CHMP (EMA) zaakceptował wprowadzenie zmian do charakterystyki produktu leczniczego Vectibix® (PMAB), 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. [140]

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, [141]
- 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, [142]
- w 2009 roku, które zawierały informację, że po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów występowały działania niepożądane w postaci obrzęku naczynioruchowego. [141]

PMAB znajduje się na liście leków znajdujących się pod szczególnym nadzorem, gdyż posiada warunkowe dopuszczenie do obrotu (EMA). [143]

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; [144]

- zawierający informację o możliwości wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc podczas stosowania PMAB. [145]

Bewacyzumab

Dane dotyczące bezpieczeństwa BEV (produktu leczniczego Avastin®) dostępne były na stronach URPL, MHRA, FDA oraz EMA.

Na stronie URPL odnaleziono komunikat firmy Roche z 15 maja 2013 roku, który dotyczy przypadków występowania martwiczego zapalenia powięzi zgłaszanych po zastosowaniu preparatu Avastin® (BEV). Zgodnie z treścią komunikatu przypadki martwiczego zapalenia powięzi były raportowane u chorych przyjmujących produkt Avastin® w ramach badań klinicznych, a także po wprowadzeniu produktu do obrotu. Niektóre raportowane przypadki zakończyły się zgonem. Po rozpoznaniu martwiczego zapalenia powięzi firma Roche zaleca niezwłoczne przerwanie terapii produktem Avastin® i wdrożenie odpowiedniego leczenia. [146]

Dodatkowo na stronie URPL zidentyfikowano dokument z 30 listopada 2010 roku opracowany przez firmę Roche zawierający ważną informację o zgłaszaniu przypadków martwicy kości szczęki/żuchwy przez pacjentów z chorobą nowotworową, leczonych produktem Avastin®. W większości tych przypadków pacjenci przyjmowali równocześnie lub w przeszłości bisfosfoniany w postaci dożylniej. Zgodnie z treścią dokumentu stosowanie produktu leczniczego Avastin® może być dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki/żuchwy. Przed rozpoczęciem terapii z zastosowaniem produktu Avastin® należy rozważyć przeprowadzenie badań stomatologicznych i odpowiednich zabiegów profilaktycznych. U pacjentów, którzy obecnie przyjmują lub w przeszłości przyjmowali dożylnie bisfosfoniany należy unikać (o ile to możliwe) inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. [147]

Na stronie MHRA zostały odnalezione dwa komunikaty firmy Roche:

- z dnia 15 maja 2013 roku, dotyczący przypadków występowania martwiczego zapalenia powięzi wśród pacjentów stosujących Avastin®. Niektóre spośród raportowanych przypadków były śmiertelne. Rekomendowane jest zaprzestanie stosowania leku Avastin® w momencie zdiagnozowania martwiczego zapalenia powięzi [148],
- z 29 kwietnia 2010 roku, który dotyczy występowania reakcji nadwrażliwości, związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Avastin®. W opublikowanym dokumencie firma Roche informuje, że reakcje nadwrażliwości (w tym także reakcje w miejscu podania) dotyczą ok. 5% osób stosujących Avastin®. Większość tych reakcji ma charakter łagodny i umiarkowany. Reakcje o cięższym charakterze dotyczą 0.2% osób. Wcześniej prowadzona systematyczna premedykacja nie jest uzasadniona. Osoba stosująca Avastin® powinna być monitorowana

przed i po zakończeniu infuzji. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości zalecane jest przerwanie dalszego podawania produktu i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia. [149].

Na stronach FDA odnaleziono 2 komunikaty firmy Genentech:

- z września 2006 roku dotyczący potwierdzonych przypadków występowania zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii u pacjentów przyjmujących Avastin®. Przypadki raportowano w czasie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu. [150]
- ze stycznia 2005 roku dotyczący występowania zwiększonego ryzyka występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (udar mózgu, zawału serca, przemijających ataków niedokrwiennych, dławicy piersiowej i innych) u osób stosujących Avastin® w połączeniu z chemioterapią. Niektóre raportowane tego typu zdarzenia były śmiertelne. [151]

Zawarte w powyższych komunikatach informacje zostały wprowadzone do charakterystyki produktu leczniczego Avastin®. [150, 151]

Dodatkowo na stronie FDA odnaleziono informacje o zaaprobowanych zmianach treści ulotki informacyjnej produktu Avastin®:

- z grudnia 2013 roku dotyczącej zwiększonego ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u osób przyjmujących Avastin® z chemioterapią, u których występowały tego typu zdarzenia w przeszłości, mają ponad 65 lat lub cukrzycę (specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności). Podano także doniesienia o przypadkach występowania białkomoczu przynajmniej drugiego stopnia w czasie trwania badań klinicznych dotyczących preparatu Avastin®,
- z marca 2013 roku dotyczącej poszerzenia zdarzeń niepożądanych o martwicze zapalenie powięzi,
- z października 2012 roku dotyczącej stwierdzenia obecności u niektórych pacjentów przeciwciał przeciwko BEV,
- z września 2011 dotyczącej ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki, żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwawienia u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe oraz zaburzeń funkcjonowania jajników (działania niepożądane). [152, 153]

Na stronie EMA odnaleziono informacje dotyczące następujących zmian w Charakterystyce Produktu Leczniczego, jakie miały miejsce po zarejestrowaniu leku Avastin®:

- dnia 19 września 2013 roku dodane zostało ostrzeżenie o zwiększonym ryzyku występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z cukrzycą leczonych preparatem Avastin®,
- w dniu 25 kwietnia 2013 roku dodana została informacja o występowaniu przypadków martwiczego zapalenia powięzi (także śmiertelnych) u pacjentów leczonych produktem Avastin®,
- dnia 21 lutego 2013 roku dodano informację dotyczącą występowania poważnych przypadków utrudnionego gojenia się ran u pacjentów stosujących Avastin®, spośród których część zakończyła się zgonem,

- w dniu 20 października 2011 roku dodano ostrzeżenie dotyczące możliwości występowania perforacji pęcherzyka żółciowego u pacjentów leczonych produktem Avastin[®],
- dnia 23 czerwca 2011 roku dodano informację, iż wyniki badań klinicznych wskazują na możliwość wystąpienia niewydolności jajników u kobiet z rakiem okrężnicy leczonych produktem Avastin[®], która z reguły ustępowała po zakończeniu leczenia,
- w dniu 22 kwietnia 2010 roku dodano ostrzeżenie o możliwości wystąpienia reakcji nadwrażliwości oraz reakcji związanych z podaniem leku Avastin[®],
- w dniu 25 marca 2009 roku zakazano używania preparatu Avastin[®] u pacjentów z nieleczonymi przerzutami do układu nerwowego,
- w dniu 20 września 2007 roku dodano informację o przypadkach pojawienia się przetoki w układzie pokarmowym u pacjentów stosujących Avastin[®] (w tym zdarzeń śmiertelnych),
- w dniu 4 lipca 2006 roku dodano informację dotyczącą przypadków występowania zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii oraz encefalopatii nadciśnieniowej u pacjentów przyjmujących Avastin[®],
- w dniu 23 grudnia 2005 roku uzupełniono ChPL o informacje dotyczące występowania zastoinowej niewydolności serca wśród pacjentów przyjmujących Avastin[®]. [154]

Cetuksymab

Odnaleziono 1 dokument dotyczący CET (produktu leczniczego Erbitux[®]) skierowany do pracowników służby zdrowia. Komunikat ten, opublikowany na stronie URPL przez firmę Merck Serono 21 listopada 2013 roku, zawiera informacje o zmianach w zatwierdzonym wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Erbitux[®] w przypadku leczenia raka jelita grubego z przerzutami (mCRC). Komunikat ten wydano w porozumieniu z EMA i URPL. Zgodnie z komunikatem przed rozpoczęciem stosowania produktu Erbitux[®] wymagane jest potwierdzenie braku mutacji genów z rodziny RAS (eksony 2, 3 i 4 genów KRAS i NRAS). Dotychczas warunkiem stosowania preparatu Erbitux[®] było stwierdzenie braku mutacji genów KRAS (ekson 2), ale przeprowadzone badania wskazują, że dowolna mutacja w obrębie genów z rodziny RAS stanowi niekorzystny czynnik predykcyjny w przypadku zastosowania anty-EGFR w leczeniu mCRC. [155]

MHRA opublikowało komunikat dotyczący występowania przypadków zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki u pacjentów leczonych inhibitorami EGFR (m. in. Erbitux i Vectibix). Choroba ta w rzadkich przypadkach prowadziła do perforacji rogówki i ślepoty. Wszyscy pacjenci, którzy doświadczają ostrych lub pogarszających się symptomów zapalenia rogówki powinni zgłosić się do okulisty. W razie potwierdzenia diagnozy, leczenie powinno zostać przerwane. Pacjenci, u których w przeszłości występowało zapalenie rogówki, wrzodziejące zapalenie rogówki lub ostry zespół suchego oka, mogą mieć zwiększone ryzyko uszkodzenia wzroku w wyniku terapii inhibitorami EGFR. [156]

Na stronie FDA odnaleziono również informacje o zaaprobowanej zmianie treści ulotki informacyjnej produktu leczniczego Erbitux[®]:

- z marca 2013 roku dotyczącej poszerzenia zdarzeń niepożądanych o zapalenie błony śluzowej,
- ze stycznia 2012 roku dotyczącej występowania wrzodziejącego zapalenia rogówki z pogorszeniem ostrości wzroku (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności). [157]

Na stronie EMA odnaleziono informacje dotyczące zmian w ChPL, jakie miały miejsce po zarejestrowaniu leku Erbitux®:

- w dniu 21 listopada 2013 roku, w związku z nowymi doniesieniami pochodzącymi z badań klinicznych, dodano informację dotyczącą ograniczenia stosowania preparatu Erbitux®, leczenie to powinno być stosowane wyłącznie u pacjentów z brakiem mutacji w genach RAS,
- w dniu 21 lutego 2013 roku dodano ostrzeżenie o rzadkich przypadkach występowania martwiczego zapalenia powięzi (w części przypadków zakończonego zgonem) podczas stosowania produktu Erbitux®,
- w dniu 13 grudnia 2012 roku dodano ostrzeżenie o zwiększonej częstości występowania zapalenia śluzówki jamy ustnej o przebiegu średnim lub ciężkim u pacjentów przyjmujących lek Erbitux®,
- w dniu 22 września 2011 roku dodano informację o przypadkach choroby śródmiąższowej płuc oraz toksycznej nekrozy naskórki i zespołu Stevensa-Johnsona wśród populacji japońskich pacjentów przyjmujących Erbitux®; tego samego dnia ChPL została uzupełniona o informacje dotyczące ryzyka wystąpienia zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki u pacjentów leczonych preparatem Erbitux®,
- w dniu 23 września 2010 roku, jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych zostało dodane do wykazu możliwych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Erbitux®,
- w dniu 27 lipca 2005 roku dodano informacje o możliwości wystąpienia hipomagnezemii u pacjentów przyjmujących Erbitux®. [158]

8. WNIOSKI KOŃCOWE

PMAB + FOLFOX-4 vs CET + FOLFOX-4 (PRIME, OPUS)

W badaniach z randomizacją wykazano, że zarówno PMAB, jak i CET stosowane w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX-4 są skutecznymi lekami 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), jak również w analizie późniejszej (w momencie zgonu >80% chorych). W analogicznej populacji (brak mutacji genów z rodziny RAS) dodanie CET do FOLFOX-4 pozwalało na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji oraz zwiększenie odsetka pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie, natomiast nie wykazano wpływu tej terapii na przeżycie całkowite.

W populacji pacjentów, u których nie stwierdzono mutacji w genie KRAS, PMAB dodany do FOLFOX-4 zwiększał odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz wydłużał przeżycie wolne od progresji, w tym przeżycie wolne od progresji skorygowane jakością życia, a także przeżycie całkowite oceniane w momencie zgonu >80% chorych uczestniczących w badaniu. W populacji pacjentów bez mutacji genu KRAS dodanie CET do FOLFOX-4 zwiększyło odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz wydłużyło przeżycie wolne od progresji, nie wpływając w sposób istotny statystycznie na przeżycie całkowite.

W porównaniu pośrednim PMAB z CET, obu w terapii skojarzonej z FOLFOX-4, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji zarówno w populacji bez mutacji genu KRAS, jak i w podgrupie bez mutacji w obrębie genów z rodziny RAS. Ponadto, analiza pośrednia w populacji bez mutacji genu KRAS⁴ nie wykazała istotnych statystycznie różnic odnośnie do odsetka pacjentów z całkowitą, częściową oraz obiektywną odpowiedzią na leczenie.

PMAB oraz CET są lekami, które mają typowy dla terapii anty-EGFR profil bezpieczeństwa. Dodanie PMAB do FOLFOX-4 w populacji bez mutacji genów z rodziny RAS zwiększa ryzyko wystąpienia SAE powodujących konieczność przerwania leczenia. Natomiast w populacji bez mutacji genu KRAS PMAB dodany do 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*).

⁴ Brak danych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego w populacji bez mutacji w obrębie genów z rodziny RAS.

W populacji bez mutacji genu KRAS dodanie CET do FOLFOX-4 w porównaniu z FOLFOX-4 zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych stopnia 3. i 4., wysypki oraz reakcji skórnych.

PMAB + mFOLFOX-6 vs BEV + mFOLFOX-6 (PEAK)

W terapii I linii mCRC u dorosłych pacjentów z brakiem mutacji w genach RAS leczonych mFOLFOX-6 dodanie PMAB wydaje się opcją skuteczniejszą niż dodanie BEV.

W populacji bez mutacji w obrębie genów z rodziny RAS dodanie PMAB do terapii mFOLFOX-6 w porównaniu z BEV skojarzonym z mFOLFOX-6 skutkowało istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji, wyraźną poprawą przeżycia całkowitego, która jednak nie osiągnęła progu istotności statystycznej, oraz porównywalnym wpływem na szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie.

W populacji pacjentów, u których nie stwierdzono mutacji w genie KRAS, PMAB dodany do mFOLFOX-6 w porównaniu z BEV dodanym do mFOLFOX-6 istotnie wydłużał przeżycie całkowite, przy braku istotnych statystycznie różnic odnośnie do przeżycia wolnego od progresji oraz odpowiedzi na leczenie.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PMAB w skojarzeniu z mFOLFOX-6 a BEV dodanym do mFOLFOX-6 odnośnie do ciężkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania stosowania leczenia zarówno w populacji bez mutacji genu KRAS, jak i w populacji bez mutacji genów z rodziny RAS.

CET + FOLFIRI vs BEV + FOLFIRI (FIRE-3)

W terapii I linii mCRC u dorosłych pacjentów z brakiem mutacji w genach RAS leczonych schematem FOLFIRI dodanie CET wydaje się skuteczniejsze niż dodanie BEV.

W populacji bez mutacji w obrębie genów z rodziny RAS CET dodany do FOLFIRI w porównaniu z BEV skojarzonym z FOLFIRI istotnie wydłużał przeżycie całkowite, przy zbliżonym wpływie na przeżycie wolne od progresji oraz odpowiedź na leczenie.

W populacji pacjentów, u których nie stwierdzono mutacji w genie KRAS CET, dodany do FOLFIRI w porównaniu z BEV dodanym do FOLFIRI, istotnie statystycznie wydłużał przeżycie całkowite oraz zwiększał odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie, przy zbliżonym wpływie na przeżycie wolne od progresji.

Zaplanowano analizę bezpieczeństwa, jednak opublikowano jedynie wyniki dla populacji ze zmutowanym genem KRAS. W grupie CET odnotowano występowanie działań niepożądanych typowych dla terapii anty-EGFR (wyższy odsetek pacjentów z wysypką trądzikopodobną w grupie leczonej CET), natomiast w grupie BEV stwierdzono wyższy odsetek pacjentów z nadciśnieniem.

Podsumowanie

PMAB oraz CET cechują się podobną skutecznością w populacji pacjentów z mCRC oraz z dzikim typem genów z rodziny RAS. Ponadto, terapia anty-EGFR (PMAB, CET) wydaje się skuteczniejsza od terapii anty-VEGF (BEV) w I linii leczenia mCRC zarówno w populacji pacjentów bez mutacji genu KRAS, jak również w populacji bez mutacji w obrębie genów z rodziny RAS (Rysunek 5).

Rysunek 5.

Wnioski z analizy klinicznej dla porównania PMAB, CET i BEV w I linii leczenia mCRC w populacji pacjentów bez mutacji genu KRAS oraz bez mutacji w obrębie genów z rodziny RAS

Panitumumab = cetuksymab

- przy stosowaniu chemioterapii FOLFOX-4

Panitumumab > bewacyzumab

- przy stosowaniu chemioterapii mFOLFOX-6

Cetuksymab > bewacyzumab

- przy stosowaniu chemioterapii FOLFIRI

9. OPRACOWANIA WTÓRNE

W wyniku niesystematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 10 opracowań wtórnych dedykowanych wzajemnym porównaniom PMAB, BEV oraz CET (skojarzonych z chemioterapią) w I linii leczenia raka jelita grubego z przerzutami:

- Amuamuta 2013, [159]
- Ibrahim 2011, [160]
- Kumachev 2014, [161]
- Loupakis 2012, [162]
- Nie 2009, [163]
- Petrelli 2012, [164]
- Petrelli 2011, [165]
- Shaker 2011, [166]
- Vale 2011, [167]
- Zhou 2012 (Tabela 62). [168]

Tabela 62.
Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych

Autor	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski
Amuamuta 2013 [159]	Systematyczny przegląd badań RCT dotyczących stosowania przeciwciał monoklonalnych anty-EGFR (CET i PMAB) w leczeniu mCRC	PubMed, Medline, Google (od 2001) Przegląd systematyczny	CET w monoterapii, CET + chemioterapia vs CET PMAB + BSC vs BSC PMAB + FOLFOX vs FOLFOX PMAB + FOLFIRI vs FOLFIRI	5 (1760)	PMAB i CET zapewniają znaczącą korzyść w leczeniu mCRC zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z chemioterapią. Efektywność leczenia pacjentów z zaawansowanym CRC dla zarówno PMAB i CET jest zbliżona z niewielkimi różnicami pod względem działań niepożądanych. Skuteczność terapii jest ograniczona do pacjentów z dzkim typem genu KRAS.
Ibrahim 2011 [160]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa PMAB w leczeniu mCRC u pacjentów z dzkim typem genu KRAS.	PubMed, EMBASE, Cochrane Library (CENTRAL, DSR, DARE), abstrakty głównych konferencji onkologicznych (listopad 2010) Przegląd systematyczny i 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.
Kumachev 2014 [161]	Porównanie wpływu terapii inhibitorami EGFR i BEV skojarzonych ze standardowymi schematami CTH na PFS i OS u pacjentów z mCRC i z dzkim typem genu KRAS	Przegląd systematyczny, metaanaliza i metaanaliza sieciowa	BEV + FOLFIRI vs FOLFIRI BEV + FU-FA vs FU-FA BEV + FOLFOX vs FOLFOX BEV + CAPOX vs CAPOX BEV + Cap vs Cap EGFRI + FOLFOX vs FOLFOX EGFRI + FOLFIRI vs FOLFIRI EGFRI + CAPOX vs CAPOX EGFRI + FOLFOX vs BEV + FOLFOX EGFRI + FOLFIRI vs BEV + FOLFIRI	15 RCT (6960)	Wyniki metaanalizy porównań bezpośrednich wskazują na wydłużenie OS (bez wydłużenia PFS) u osób leczonych terapią anty-EGFR w porównaniu do osób leczonych BEV. Jednak wyniki analizy sieciowej porównań pośrednich i połączonej analizy sieciowej, uwzględniającej wszystkie dostępne dane z istniejącej literatury nie potwierdzają wyników analizy porównań bezpośrednich i wskazują na brak różnic pomiędzy CET, PMAB i BEV w populacji pacjentów bez mutacji KRAS.

Autor	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski
Loupakis 2012 [162]	Ocena wpływu dodania przeciwciał monoklonalnych anti-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) Przegląd systematyczny i metaanaliza	FOLFIRI + CET vs FOLFIRI FOLFOX + CET vs FOLFOX FOLFOX + PMAB vs FOLFOX XELOX/FOLFOX + CET vs XELOX/FOLFOX FLOX + CET vs FLOX FOLFOX + BEV + PMAB vs FOLFOX FOLFIRI + BEV + PMAB vs FOLFIRI XELOX + BEV + CET vs XELOX XELOX + CET vs XELOX	8 RCT (6609)	Dodanie przeciwciał monoklonalnych anti-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.
Nie 2009 [163]	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności dodania monoklonalnych przeciwciał anti-EGFR do chemioterapii w leczeniu mCRC	PubMed, EMBASE, OVID, materiały konferencyjne dla American Gastroenterological Association, World Congress of Gastroenterology Przegląd systematyczny i metaanaliza	CET + XELOX vs CapOx/BEV CET + BSC vs BSC PMAB + BSC vs BSC CET + XELOX vs Cap/Ox CET + Iri vs Iri PMAB + BEV/Ox-CT vs BEV/Ox-CT PMAB + BEV/Iri-CT vs BEV/Iri-CT CET + FOLFOX4 vs FOLFOX4	7 RCT ^a (4186)	Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych w terapii anti-EGFR może być skuteczne w leczeniu mCRC, przy umiarkowanym wzroście ryzyka działań niepożądanych stopnia 3–4.
Petrelli 2012 [164]	Ocena skuteczności PMAB i CET u pacjentów z mCRC charakteryzujących się przerzutami ograniczonymi do wątroby.	PubMed, EMBASE, Cochrane Register of Controlled Trials (od sierpnia 2011) Przegląd systematyczny i metaanaliza	FOLFOX + CET vs FOLFOX FOLFIRI + CET vs FOLFIRI XELOX lub FOLFOX + C vs XELOX lub FOLFOX	4 RCT (896/482)	W populacji pacjentów z mCRC, u których przerzuty ograniczone są do wątroby, terapia anti-EGFR skojarzona z CTH opartą na oksaliplatinie lub irynotekanie daje istotną poprawę uzyskania resekcyjności przerzutów, jak również wydłuża PFS w porównaniu do stosowania samej CTH.
Petrelli 2011 [165]	Ocena skuteczności CET i PMAB w terapii mCRC u pacjentów z dzikim typem genu KRAS.	PubMed, ASCO (sierpień 2010) Przegląd systematyczny i metaanaliza	BSC + CET vs BSC BSC + PMAB vs BSC FOLFOX + PMAB vs FOLFOX FOLFIRI + PMAB vs FOLFIRI FOLFIRI + CET vs FOLFIRI FOLFOX + CET vs FOLFOX 5-FU/CAPOX + CET vs 5-FU/CAPOX	7 RCT (6395/3254 wt KRAS)	Dodanie przeciwciała anti-EGFR do standardowej terapii przeciwnowotworowej (I linii, II linii lub BSC) istotnie statystycznie wpływa na wydłużenie przeżycia całkowitego, zahamowanie progresji oraz poprawę odpowiedzi na leczenie u pacjentów z dzikim typem genu KRAS. Tylko PMAB istotnie statystycznie obniża ryzyko zgonu. Zarówno CET i PMAB mają wpływ na zahamowanie progresji nowotworu. Wpływ CET i PMAB na odpowiedź na leczenie i PFS był większy w przypadku pacjentów leczonych w ≥2 linii w porównaniu z I linią leczenia.

Autor	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski
Shaker 2011 [166]	Ocena wpływu stosowania CET i PMAB (terapia anty-EGFR) na ryzyko pierwotnej progresji CRC	PubMed, materiały konferencyjne towarzystw naukowych ASCO, ESMO (grudzień 2010) Przegląd systematyczny i metaanaliza	CET + chemioterapia vs chemioterapia PMAB + chemioterapia vs chemioterapia	10 RCT (5786 ^b)	Zastosowanie CET i PMAB skojarzonych z chemioterapią w leczeniu CRC istotnie zwiększa szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz obniża ryzyko pierwotnego postępu choroby. Istotne obniżenie tego ryzyka występuje u osób z dziką formą genu KRAS. CET i PMAB znacząco obniżyły ryzyko pierwotnej progresji w przypadku skojarzenia z chemioterapią opartą na irynotekanie.
Vale 2012 [167]	Ocena skuteczności przeciwciał monoklonalnych anty-EGFR w terapii zaawansowanego CRC	PubMed, Cochrane Central, clinical trial register, materiały konferencyjne towarzystw naukowych ASCO, ESMO, ECCO, World Gastrointestinal Congress Przegląd systematyczny i metaanaliza	FOLFIRI + CET vs FOLFIRI FOLFOX4 + CET vs FOLFOX4 FOLFOX4 + PMAB vs FOLFOX4 XELOX + CET vs XELOX FLOX + CET vs FLOX FOLFIRI + PMAB vs PMAB BSC + CET vs BSC BSC + PMAB vs BSC PMAB + FOLFOX + BEV vs FOLFOX + BEV PMAB + FOLFIRI + BEV vs FOLFIRI + BEV CET + CAPOX + BEV vs CAPOX + BEV	10 RCT (/8737/5037 wt KRAS ^c)	Wyniki wskazują na ograniczoną do osób z dzikim typem genu KRAS wysoką skuteczność przeciwciał monoklonalnych anty-EGFR w III linii leczenia oraz ich wyraźną, lecz umiarkowaną skuteczność w I i II linii z chemioterapią opartą o 5-FU.
Zhou 2012 [168]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii złożonej z chemioterapii opartej na oksaliplatinie w skojarzeniu z PMAB lub CET w I linii leczenia mCRC u pacjentów z dzikim typem genu KRAS.	Medline, EMBASE, Cochrane Library, ASCO, ESMO (czerwiec 2012) Przegląd systematyczny i metaanaliza	FOLFOX/XELOX + CET vs FOLFOX/XELOX FLOX + CET vs FLOX FOLFOX4 + CET vs FOLFOX4 FOLFOX4 + PMAB vs FOLFOX4	4 RCT (1270 ^d)	Dodanie CET lub PMAB do chemioterapii opartej na oksaliplatinie w I linii leczenia mCRC u pacjentów z dzikim typem genu KRAS nie wpływa na wydłużenie przeżycia chorych oraz na poprawę odpowiedzi na leczenie. W grupach z CET i PMAB zaobserwowano umiarkowany wzrost działań niepożądanych o stopniu 3–4.

BSC – best supportive care; EGFRIs – epithelial growth factors inhibitors; Iri – irynotekan; Iri-Ct – chemioterapia oparta na irynotekanie, Ox-CT – chemioterapia oparta na oksaliplatinie; FA – kwas folinowy; 5-FU – fluorouracyl; wt – typ dziki;

a) Do metaanalizy włączono łącznie 7 badań, dwa badania dotyczyły zaawansowanego CRC, jedno dotyczyło leczenia II linii

b) Liczba obejmuje pacjentów z dziką oraz zmutowaną formą genu KRAS.

c) Metaanalizowano także badania dotyczące II i III linii leczenia. Dwa badania zostały włączone jedynie do analizy wrażliwości.

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

10. OGRANICZENIA

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

1. W badaniach PRIME, OPUS, FIRE-3 brak stratyfikacji ze względu na KRAS/RAS.
2. Pierwotna (zaplanowana w protokole) ocena wyników dotyczyła populacji z brakiem mutacji w genie KRAS. Ocenę skuteczności w populacji z brakiem mutacji w rodzinie genów z rodziny RAS przeprowadzono w ramach dodatkowej prospektywno-retrospektywnej analizy wyników.
3. Brak bezpośredniego porównania PMAB oraz CET dodanych do FOLFOX i związana z tym konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego w oparciu o badania PRIME i OPUS.
4. W przypadku badań PEAK oraz FIRE-3 brak pełnych publikacji dla populacji bez mutacji genu KRAS / genów z rodziny RAS i związana z tym konieczność oparcia analizy o doniesienia konferencyjne, które zazwyczaj prezentują dane w sposób niepełny (wysokie ryzyko błędu raportowania).

11. DYSKUSJA

Analiza kliniczna dotyczyła oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa PMAB (Vectibix®), CET (Erbix®) oraz BEV (Avastin®) stosowanych w skojarzeniu z chemioterapią w terapii I linii mCRC u pacjentów z genami z rodziny RAS bez mutacji (typ dziki genów KRAS i NRAS).

Zgodnie z wytycznymi AOTM [89] analizę poprzedzono systematycznym przeglądem literatury, co pozwoliło na identyfikację trzech badań dla porównań CET + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 (OPUS), PMAB + mFOLFOX-6 vs BEV + mFOLFOX-6 (PEAK) oraz CET + FOLFIRI vs BEV + FOLFIRI (FIRE-3).

W każdym z badań została wykonana analiza ze względu na status genu KRAS. Następnie przeprowadzono także dodatkowe analizy uwzględniające tylko pacjentów z niezmutowanymi genami z rodziny RAS. Przeprowadzone badania umożliwiły wyodrębnienie subpopulacji odnoszących największe korzyści z leczenia PMAB oraz CET. Mutacje w obrębie genów z rodziny RAS nie mają wpływu na leczenie BEV, co znajduje odzwierciedlenie w wynikach włączonych badań (PEAK, FIRE-3).

Należy zaznaczyć, że dla porównania CET oraz BEV oparto się na badaniu, w którym pacjenci stosowali chemioterapię FOLFIRI, natomiast w pozostałych porównaniach (PMAB vs BEV, PMAB vs chemioterapia, CET vs chemioterapia) stosowaną chemioterapią był schemat FOLFOX (FOLFOX-4 oraz mFOLFOX-6). Badanie porównujące CET oraz BEV dodane do schematu mFOLFOX-6 jest obecnie w trakcie rekrutacji pacjentów, a jego zakończenie zaplanowano na 2017 rok (NCT01836653).

Jak wspomniano powyżej, do niniejszej analizy włączono badania, w których pacjenci otrzymywali różne odmiany schematu FOLFOX, w badaniach PRIME oraz OPUS był to schemat FOLFOX-4, natomiast w badaniu PEAK schemat mFOLFOX-6, różniący się od schematu FOLFOX-4 dawką i czasem podania fluorouracylu, przy czym dostępne dane wskazują na brak różnic w skuteczności pomiędzy schematami FOLFOX-4, FOLFOX-6 oraz mFOLFOX-6 (Rozdz. 2.7.2). Zaletą schematu mFOLFOX-6 są potencjalnie niższe koszty stosowania – może on być podawany w warunkach ambulatoryjnych (jednodniowa wizyta), w przeciwieństwie do schematu FOLFOX-4 wymagającego dwudniowej hospitalizacji. W mFOLFOX-6 oksaliplatyna oraz leukoworyna mogą być podawane w trakcie jednej wizyty pacjenta w ambulatorium chemioterapii, a 46-h wlew 5-FU przy użyciu infuzorów automatycznych. W Polsce większość chorych otrzymujących terapię opartą na oksaliplatynie jest leczona w warunkach ambulatoryjnych, często z wykorzystaniem infuzorów automatycznych. [169]

Analiza kliniczna wykazała, że PMAB oraz CET porównane pośrednio cechują się podobną skutecznością, natomiast PMAB oraz CET w porównaniu z BEV wydają się charakteryzować wyższą skutecznością w terapii I linii leczenia mCRC w populacji pacjentów bez mutacji w obrębie genów z rodziny RAS. Obecnie trwa badanie porównujące bezpośrednio PMAB oraz CET w monoterapii mCRC (III linia leczenia mCRC), wstępne wyniki wskazują na brak różnic pomiędzy lekami odnośnie do OS oraz PFS oraz na zbliżony profil bezpieczeństwa. [170]

Każdy z ocenianych leków charakteryzował się typowym dla terapii anti-EGFR (PMAB, CET) lub anti-VEGF (BEV) profilem bezpieczeństwa. W badaniu OPUS wykazano, że CET zwiększa ryzyko AE w stopniu 3./4., wysypki i reakcji skórnych, podczas gdy w PRIME dodanie PMAB do FOLFOX-4 związane było ze wzrostem ryzyka występowania chorób skóry, hipomagnezemii, zapalenia błony śluzowej, zapalenia jamy ustnej, hipokaliemii, trombocytopenii, spadku masy ciała, zanokcicy, gorączki, zapalenia spojówek i zapalenia warg. Powyższa dysproporcja wynika najprawdopodobniej ze znacznie większej liczby próby w badaniu PRIME niż w badaniu OPUS (odpowiednio 646 oraz 179 pacjentów), co sprzyjało wykazaniu różnic odnośnie do większej liczby zdarzeń.

W badaniu FIRE-3 wnioski dotyczące bezpieczeństwa oparto o wyniki dla populacji ze zmutowanym genem KRAS z powodu braku danych dla populacji ogólnej, populacji bez mutacji genu KRAS oraz populacji bez mutacji genów z rodziny RAS. Przyjęto jednak, iż profil bezpieczeństwa leków jest podobny niezależnie od statusu genów z rodziny RAS.

Rezultaty uzyskane w niniejszej analizie klinicznej są spójne z wnioskami płynącymi z odnalezionych opracowań wtórnych. Wnioski autorów większości z nich sugerują, iż dodanie terapii anti-EGFR do chemioterapii jest korzystne dla pacjenta. Nie wykazano także różnic pomiędzy PMAB i CET dodawanymi do chemioterapii. Odnaleziono natomiast tylko jedno opracowanie wtórne (Kumatchev 2014 [161]), którego celem było porównanie wpływu terapii inhibitorami EGFR (PMAB, CET) z anti-VEGF (BEV) skojarzonych ze standardowymi schematami chemioterapii. Analiza porównań bezpośrednich wykazała wydłużenie OS (bez wydłużenia PFS) u osób leczonych terapią anti-EGFR w porównaniu do osób leczonych BEV. Jednakże przeprowadzona metaanaliza sieciowa nie potwierdza wyników analizy porównań bezpośrednich i wskazuje na brak różnic pomiędzy CET, PMAB i BEV w populacji pacjentów bez mutacji KRAS. Należy jednak zaznaczyć, że w żadnym z odnalezionych opracowań wtórnych (także w opracowaniu Kumatchev 2014) nie przeprowadzono analiz dla pacjentów z brakiem mutacji RAS, a jedynie analizowano pacjentów z brakiem mutacji KRAS, co zaniża wyniki dla terapii anti-EGFR. Ponadto, wnioski z porównania bezpośredniego należy uznać za bardziej wiarygodne niż wyniki metaanalizy sieciowej, która znajduje zastosowanie jedynie wówczas, gdy niedostępne są właściwe porównania bezpośrednie.

Podsumowując, w I linii leczenia mCRC, w populacji pacjentów bez mutacji w obrębie genów z rodziny RAS, leki stosowane w ramach terapii anti-EGFR (PMAB, CET) dodanej do chemioterapii charakteryzują się podobną skutecznością, a ponadto terapia anti-EGFR (PMAB, CET) skojarzona z chemioterapią wydaje się skuteczniejsza od terapii opartej na anti-VEGF (BEV).

12. 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/ColorectalCancerIncidenceMortalityTreatmentandSurvivalinIreland194-2010.pdf>.
19. Onkoloski institut Ljubljana, rejster raka RS. Cancer in Slovenia 2009. http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/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. Mitry 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, Łaczmarska 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%3Dt%2Ffiles%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/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.
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. Cancer Care Ontario. mFOLFOX6 Regimen. https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&cad=rja&sqi=2&ved=0CEoQFjAD&url=https%3A%2F%2Fwww.cancercare.on.ca%2FCCO_DrugFormulary%2FPages%2FDfPdfContent.aspx%3FitmId%3D94547&ei=hbP0Us-tMqSO7Aagu4DgCw&usq=AFQjCNHLX9AWuTQCK9_WFL152f0HTtCyaQ&sig2=JWyfKua3t-NtyP2tfrAow&bvm=bv.60799247,d.ZGU (7.2.2014).
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. Schmol 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. 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.
62. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer. v. 4.2013. <http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/colorectal/english/rectal.pdf>.
63. NICE. Wytyczne NICE. Colorectal cancer (CG131). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13597/56957/56957.pdf> (27.8.2013).
64. 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>.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu. Leczenie systemowe nowotworów 2008. http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/leczenie_systemowe.pdf.
69. Wojtukiewicz MZ, Sierko E. Leczenie celowane u chorych na raka jelita grubego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2008; 3(6):286–297.
70. 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.
71. Łacko A, Krzemienicki K. Status KRAS molekularnym wskaźnikiem predykcyjnym korzyści z leczenia przeciwciałami monoklonalnymi blokującymi receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu u chorych na raka jelita grubego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2009; 5(1):9–15.
72. Anderson SM. Laboratory methods for KRAS mutation analysis. *Expert review of molecular diagnostics*. 2011; 11(6):635–642.
73. Tysarowki A, Fabisiewicz A, Kolasa I, i in. Walidacja wybranych technik molekularnych oznaczania mutacji w kodonie 12 i 13 genu K-RAS przeprowadzona w pięciu ośrodkach badawczo-naukowych Polski. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2008; 4(6):232–244.
74. 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.

75. 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.
76. Wojtukiewicz M, Tokajuk P, Sierko E. Leczenie interferujące z receptorem czynnika wzrostu naskórka (EGFR) u chorych na raka jelita grubego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2010; 6(5):241–254.
77. Stintzing S, Heinemann V, Jung A, i in. The Treatment of Colorectal Carcinoma With Monoclonal Antibodies. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2009; 106(12):202–206.
78. 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.
79. 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.
80. ChPL Erbitux (Cetuximab). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf.
81. Gomułka K, Liebhart J. Czynniki wzrostu śródbłonna naczyń - struktura, funkcje oraz rola w zapaleniu oskrzeli i przebiegu klinicznym astmy. *Pneumonologia Alergiczna*. 2009; 77:549–553.
82. Bogusz J, Smolewski P. Znaczenie przeciwciała monoklonalnego przeciw naczyniowośródbłonkowemu czynnikowi wzrostu (VEGF), bevacizumabu, w leczeniu guzów łitych oraz chorób nowotworowych układu krwiotwórczego. *Acta Haematologica Polonica*. 2008; 39(1):9–22.
83. EMA: ChPL Vectibix (Panitumumab). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf.
84. URPL ChPL Vectibix (Panitumumab). http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/2848/original/Vectibix_ChPL_2011_11_10.pdf?1323275857.
85. 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>.
86. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych od 1 stycznia 2014. http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_llr_23122013.pdf.
87. Wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. http://dziennikmz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf.
88. ChPL Avastin (Bewacyzumab). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf.
89. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Kwiecien 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf.
90. Brozek J, Oxman A, Schunemann H. GRADEpro v. 3.2.2.
91. PRISMA 2009 Flow Diagram. <http://www.prisma-statement.org/2.1.4%20-%20PRISMA%20Flow%202009%20Diagram.pdf>.
92. 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.
93. 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.
94. 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):
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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. .

99. 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[^]):
100. 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.
101. 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):
102. 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>.
103. 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.
104. 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.
105. 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:
106. 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[^]):
107. 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):
108. 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.
109. 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.
110. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, i in. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(5):663–671.
111. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, i in. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011; 22(7):1535–1546.
112. Bokemeyer C, Köhne C-H, Bondarenko I, i in. Treatment outcome according to tumor ERCC1 expression status in OPUS study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFOX4 with/without cetuximab. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(suppl; abstr 3537):
113. Tejpar S, Lenz H-J, Köhne C-H, i in. Effect of KRAS and NRAS mutations on treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated first-line with cetuximab plus FOLFOX4: New results from the OPUS study. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(suppl 3; abstr LBA444):
114. Grothey A. Highlights in Metastatic Colorectal Cancer From the 2013 American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*.
115. Karthaus M, et al. Updated overall survival (OS) analysis of novel predictive KRAS/ NRAS mutations beyond KRAS exon 2 in PEAK: A 1st-line phase 2 study of FOLFOX6 plus panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) in metastatic colorectal cancer (mCRC). *European journal of cancer*.
116. Schwartzberg LS, Wagner VJ. PEAK: A randomized phase II study to compare the efficacy of panitumumab plus mFOLFOX6 to bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients (pts) with previously untreated, unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) expressing wild-type KRAS. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28:15s(suppl; abstr TPS189):
117. Schwartzberg L, et al. PEAK (study 20070509): A randomized phase II study of mFOLFOX6 with either panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment (tx) in patients (pts) with unresectable wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC). *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium Abstracts*.

118. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, i in. Analysis of KRAS/NRAS mutations in PEAK: A randomized phase II study of FOLFOX6 plus panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment (tx) for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(suppl; abstr 3631):
119. Schwartzberg L, et al. 79408 POSTER. PEAK (study 20070509): A randomized phase II study of mFOLFOX6 with either panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment (tx) in patients (pts) with unresectable wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC). <http://meetinglibrary.asco.org/content/79408?media=sl> (6.2.2014).
120. Schwartzberg L, et al. 83316 POSTER. Presentation: Analysis of KRAS/NRAS mutations in PEAK: A randomized phase II study of FOLFOX6 plus panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC). <http://meetinglibrary.asco.org/content/83316?media=sl> (6.2.2014).
121. Heinemann V, Weikersthal LF von, Decker T, i in. Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(suppl; abstr LBA3506):
122. Heinemann V, et al. Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS-wildtype metastatic colorectal cancer: The FIRE- 3 trial (AIO KRK 0307). *Onkologie*.
123. Modest D, Weikersthal LF von, Stintzing S, i in. O-0029 Folfiri Plus Cetuximab Versus Folfiri Plus Bevacizumab as First-Line Treatment of Kras-Wildtype Metastatic Colorectal Cancer: German Aio Study Krk-0306 (fire-3). *Annals of Oncology*. 2013; 24(suppl 4):iv22–iv23.
124. Modest DP, et al. Prezentacja. FOLFIRI plus cetuximab vs FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS-wildtype metastatic colorectal cancer: German randomized AIO study KRK-0306 (FIRE-3). http://web.oncoletter.ch/files/cto_layout/Kongressdateien/Esmo%2015th/FIRE3_2013_WCGC_BARCELONA_final.pdf (2.2.2014).
125. Pietrantonio F, Garassino MC, Torri V, i in. Reply to FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer—subgroup analysis of patients with KRAS-mutated tumours in the randomised German AIO study KRK-0306. *Annals of Oncology*. 2012; mds332.
126. Stintzing S, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of patients with KRAS-mutated tumors in the randomized German AIO study KRK-0306. *Journal of Clinical Oncology*.
127. Stintzing S, et al. Prezentacja. FOLFIRI plus Cetuximab versus FOLFIRI plus Bevacizumab as First-Line Treatment for Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC): Analysis of Patients with KRAS-Mutated Tumors in the Randomized German Aio study KRK-0306. http://www.klinikum.uni-muenchen.de/darmkrebsstudien-muenchen/download/inhalt/fire3/stintzing_asco2011.pdf (2.2.2014).
128. Stintzing S, Weikersthal LF von, Decker T, i in. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer—subgroup analysis of patients with KRAS: mutated tumours in the randomised German AIO study KRK-0306. *Annals of Oncology*. 2012; 23(7):1693–1699.
129. Stintzing S, et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. *European journal of cancer* 2013.
130. Stintzing S, et al. Prezentacja. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3. A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer patients. http://web.oncoletter.ch/files/cto_layout/Kongressdateien/ECCO%20ESMO%202013/ECCO%202013-FIRE-3%20final_20130928.pdf (2.2.2014).
131. Stintzing S, Jung A, Rossius L, i in. Mutations within the EGFR signaling pathway: Influence on efficacy in FIRE-3—A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(suppl 3; abstr 445):
132. WHO and RECIST definitions of CR, PR, SD and PD. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop_pmc/tileshop_pmc_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=2785927_crt-37-290-i001.jpg.
133. 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>.
134. 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/websitesresources/con175480.pdf>.

135. 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.
136. 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>.
137. AMGEN. Bezpośredni komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący istotności potwierdzenia statusu genu KRAS przed rozpoczęciem stosowania produktu Vectibox.
http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/2849/original/dhcp_letter_pl_November.pdf.
138. 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>.
139. 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>.
140. 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.
141. FDA. Safety Information - Vectibix (panitumumab). WebContent, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm165410.htm> (30.8.2013).
142. FDA. Safety Information - Vectibix (Panitumumab) Injection for Intravenous Infusion. WebContent, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm319207.htm> (30.8.2013).
143. EMA. List of medicinal products under additional monitoring.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf.
144. 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.
http://www.amgen.com/pdfs/Vectibix_DHCP_Letter_Aug2012.pdf.
145. 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.
146. Roche. Komunikat do Pracowników Ochrony Zdrowia dotyczący przypadków martwiczego zapalenia powięzi zgłaszanych w związku z zastosowaniem produktu avastin.
147. Roche. Ważna informacja dotycząca przypadków martwicy kości szczęki/żuchwy u pacjentów z chorobą nowotworową leczonych bewacyzumabem (Avastin) oraz otrzymujących jednocześnie lub uprzednio bisfosfoniary.
http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1308/original/Komunikat_Avastin.dat.pdf?1291282124.
148. Roche. MHRA. Direct Healthcare Professional Communication on Cases of Necrotising Fasciitis Reported with Avastin®. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/drugsafetymessage/con282761.pdf>.
149. Roche. Association of bevacizumab, Avastin with hypersensitivity and Infusion reactions.
<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con084684.pdf>.
150. Genentech. Important Drug warning Avastin.
<http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm153144.pdf>.
151. Genentech. Important Drug warning avastin.
<http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm164188.pdf>.
152. FDA. Avastin_Labeling changes. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm275758.htm>.
153. FDA. Safety Information - Avastin (bevacizumab) Solution for intravenous infusion. WebContent, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm287610.htm> (30.1.2014).
154. EMA. Avastin. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000582/WC500029264.pdf.
155. MerckSerono. Komunikat skierowany do fachowego personelu medycznego dotyczący znaczenia, jakie ma ustalenie statusu genów RAS (ksony 2,3 i 4 genów KRAS i NRAS) typu dzikiego przed rozpoczęciem leczenia produktem Erbitux (cetuksymab).
http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/5330/original/Erbitux_komunikat.pdf?1389953234.
156. MHRA. Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors: serious cases of keratitis and ulcerative keratitis.
<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON152728> (30.1.2014).

157. FDA. Erbitux_safety labelling changes. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm289979.htm>.
158. EMA. Erbitux. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000558/WC500029115.pdf.
159. 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.
160. 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.
161. Kumachev A, Yan M, Berry S, i in. A comparison of biologics in first-line advanced colorectal cancer. a Bayesian network meta-analysis of EGFR inhibitors and bevacizumab. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(Suppl 3; abstr 543):
162. 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.
163. 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.
164. 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.
165. 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.
166. Shaker A, Ranpura V, Wu S. The effect of cetuximab and panitumumab on primary progressive cancer to chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29: 2011 (suppl; abstr e14066)(suppl; abstr e14066):
167. Vale CL, Tierney JF, Fisher D, i in. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Cancer treatment reviews*. 2012; 38(6):618–625.
168. 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):
169. Opinia prof. Lucjana Wyrwicz z dn. 10.02.2014 w sprawie wskazania wariantu schematu chemioterapii FOLFOX , który jest najbardziej optymalny w codziennej praktyce klinicznej w Polsce, a także dla którego nie ma przeciwwskazań do stosowania łącznie z panitumumabem.
170. Tim Price, Marc Peeters, Tae Kim, i in. 44 ASPECCT: A Randomised, Multicentre, Open-Label, Phase 3 Study of Panitumumab Vs Cetuximab for Previously-Treated Wild-Type (WT) KRAS Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) COSA's 40th Annual Scientific Meeting. Cancer Care Coming of Age, 12-14 November 2013, Adelaide Convention Centre. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2013; 9(Issue Supplement S3):61–98.
171. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, i in. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2012; 307(13):1383–1393.
172. Adams RA, Meade AM, Madi A, i in. Toxicity associated with combination oxaliplatin plus fluoropyrimidine with or without cetuximab in the MRC COIN trial experience. *British journal of cancer*. 2009; 100(2):251–258.
173. Adams RA, Meade AM, Seymour MT, i in. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *The lancet oncology*. 2011; 12(7):642–653.
174. Bridgewater J, et al. A randomised clinical trial of chemotherapy compared to chemotherapy in combination with cetuximab in k-RAS wild type patients with operable metastases from colorectal cancer: The new EPOC study (abstract 2438). *European journal of cancer*.
175. ClinicalTrials. CALGB/SWOG C80405: A phase III trial of FOLFIRI or FOLFOX with bevacizumab or cetuximab or both for untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. *Clinical advances in hematology & oncology: H&O*. 2006; 4(6):452–453.
176. Golfopoulous V, Salanti G, Pavlidis N, i in. Survival and disease-progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *The lancet oncology*. 2007; 8(10):898–911.
177. Health Quality Ontario. KRAS Testing for Anti-EGFR Therapy in Advanced Colorectal Cancer: An Evidence-Based and Economic Analysis. *Ontario health technology assessment series*. 2010; 10(25):1–49.
178. Hoyle M, Crathorne L, Peters J, i in. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (mono- or combination chemotherapy), bevacizumab (combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy

- (review of technology appraisal No.150 and part review of technology appraisal No. 118): a systematic review and economic model. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2013; 17(14):1–237.
179. Jiang Z, Li C, Li F, i in. EGFR gene copy number as a prognostic marker in colorectal cancer patients treated with cetuximab or panitumumab: a systematic review and meta analysis. *PloS one*. 2013; 8(2):e56205.
 180. Láng I, Köhne C-H, Folprecht G, i in. Quality of life analysis in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated first-line with cetuximab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2013; 49(2):439–448.
 181. Madi A, Fisher D, Wilson RH, i in. Oxaliplatin/capecitabine vs oxaliplatin/infusional 5-FU in advanced colorectal cancer: the MRC COIN trial. *British journal of cancer*. 2012; 107(7):1037–1043.
 182. Martinez MCR, Berry SR, Ko Y-J, i in. Optimizing the sequence of biological agents in advanced colorectal cancer: A decision analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(suppl; abstr e14171):
 183. Maughan T, et al. THE ADDITION OF CETUXIMAB TO OXALIPLATIN- FLUOROPYRIMIDINE CHEMOTHERAPY IN FIRST-LINE ADVANCED COLORECTAL CANCER IN THE MRC COIN TRIAL: IDENTIFICATION OF POTENTIALLY RESPONSIVE SUBSETS OF PATIENTS. *Annals of Oncology*.
 184. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, i in. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet*. 2011; 377(9783):2103–2114.
 185. Primrose JN, Falk S, Finch-Jones M, i in. A randomized clinical trial of chemotherapy compared to chemotherapy in combination with cetuximab in k-RAS wild-type patients with operable metastases from colorectal cancer: The new EPOC study. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(suppl; abstr 3504):
 186. Taieb J, Puig PL, Bedenne L. Cetuximab plus FOLFOX-4 for fully resected stage III colon carcinoma: scientific background and the ongoing PETACC-8 trial. *Expert review of anticancer therapy*. 2008; 8(2):183–189.
 187. Tol J, Punt CJA. Monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *Clinical therapeutics*. 2010; 32(3):437–453.
 188. Tveit K, Guren T, Glimelius B, i in. Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folate/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab, as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The NORDIC VII study (NCT00145314), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29: 2011 (suppl 4; abstr 365)(suppl 4; abstr 365):
 189. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, i in. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012; 30(15):1755–1762.
 190. Cutsem EV, Köhne C-H, Láng I, i in. Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor KRAS and BRAF Mutation Status. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(15):2011–2019.
 191. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, i in. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009; 360(14):1408–1417.
 192. Venook AP, Blanke CD, Niedzwiecki D, i in. Cancer and Leukemia Group B/Southwest Oncology Group trial 80405: a phase III trial of chemotherapy and biologics for patients with untreated advanced colorectal adenocarcinoma. *Clinical colorectal cancer*. 2005; 5(4):292–294.
 193. Ye L-C, Liu T-S, Ren L, i in. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013; 31(16):1931–1938.
 194. Clinical Trials. CALGB/SWOG C80405. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00265850> (31.1.2014).
 195. Heinz-Josef L. Testing for RAS Mutations in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* http://www.hematologyandoncology.net/files/2014/01/ho0114_crc1.pdf.

[Redacted content]

Tabela 67. Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad.....	114
Tabela 68. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji	121
Tabela 69. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania CET + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji	122
Tabela 70. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania PMAB + mFOLFOX-6 vs BEV + mFOLFOX-6 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji	123
Tabela 71. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania CET + FOLFIRI vs BEV + FOLFIRI u pacjentów z genem KRAS bez mutacji	124
Tabela 72. Zestawienie badań w toku dotyczących badań CET vs PMAB, BEV vs PMAB oraz BEV vs CET w mCRC	125
Tabela 73. Badania wykluczone z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia	126

14. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Standaryzowane współczynniki zachorowalności na wybrane nowotwory złośliwe u obu płci w Polsce i w Europie (UE-27, 2008 rok) [14]	15
Rysunek 2. Standaryzowane współczynniki umieralności na wybrane nowotwory złośliwe u obu płci w Polsce i w Europie (UE-27, 2008 rok) [14].....	16
Rysunek 3. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z rakiem jelita grubego po operacji [9]	23
Rysunek 4. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA [91].....	45
Rysunek 5. Wnioski z analizy klinicznej dla porównania PMAB, CET i BEV w I linii leczenia mCRC w populacji pacjentów bez mutacji genu KRAS oraz bez mutacji w obrębie genów z rodziny RAS	89

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

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

15.2. Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad

Tabela 67.
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 zaślepione?			
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			

15.3. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

PRIME		
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) nieleczonej 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 oksaliplatin.		
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%
	≥ 2	6%
Liczba przerzutów (odsetek pacjentów)	1	21%
	2	34%
	≥ 3	44%
Lokalizacja nowotworu (odsetek pacjentów)	Wątroba	18%
	Wątroba + inna	69%
	Inna niż wątroba	12%
	Bd lub nieznana	1%
Wcześniejsza chemioterapia w ramach terapii leczenia guza lokalnego – CTH adjuwantowa (odsetek pacjentów)	16%	17%
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	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: oksaliplatin 85 mg/m ² i.v. we wlewie w 1. dniu, folinian wapnia 200 mg/m ² (lub ekwiwalent) i.v. we wlewie, a następnie fluorouracyl 400 mg/m ² i.v. bolus i fluorouracyl 600 mg/m ² i.v. w 22-godz. wlewie w dniu 1. i 2., cykl powtarzany co 2 tyg. do progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności	
	Grupa kontrolna: FOLFOX-4: oksaliplatin 85 mg/m ² i.v. w 2-godz. wlewie w 1. dniu, folinian wapnia 200 mg/m ² (lub ekwiwalent) i.v. we wlewie, a następnie fluorouracyl 400 mg/m ² i.v. bolus i fluorouracyl 600 mg/m ² i.v. w 22-godz. wlewie w dniu 1. i 2., cykl powtarzany co 2 tyg. do progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności	
Kointerwencje	bd	
Okres leczenia: mediana	11 cykli PMAB oraz oksaliplatin, 12 fluorouracylu w grupie PMAB + FOLFOX-4 11 cykli oksaliplatin, 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.	

PRIME	
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
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • 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 anty-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.

OPUS

Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie II fazy, porównanie w grupach równoległych.

Do badania włączano pacjentów niezależnie od statusu genu KRAS (WT albo MT), a następnie przeprowadzono analizy w podgrupach ze względu na status genów KRAS, BRAF i RAS. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy i dostępność danych, w tabeli zaprezentowano dane dla grupy WT KRAS.

Kryteria włączenia

1) Wiek ≥ 18 lat; 2) pierwsze wystąpienie potwierdzonego histologicznie nieresekcyjnego mCRC, który wykazuje ekspresję EGFR; 3) obecność przynajmniej jednej mierzalnej radiologicznie zmiany; 4) oczekiwana długość życia ≥ 12 tygodni; 5) status ECOG ≤ 2 ; 5) prawidłowe funkcje wątroby, nerek i szpiku kostnego.

Kryteria wykluczenia

1) Ciąża; 2) wcześniejsze stosowanie terapii ukierunkowanej na EGFR lub wcześniejsza terapia w związku z mCRC (za wyjątkiem terapii adjuwantowej); 3) niekontrolowana ciężka niewydolność narządów lub niewydolność metaboliczna.

POPULACJA	CET+FOLFOX-4	FOLFOX-4
Liczebność grup	82	97
Wiek pacjentów: mediana (zakres)	62 (24–75)	59 (36–82)

OPUS		
Płeć (odsetek mężczyzn)		51% 57%
Status ECOG (odsetek pacjentów)	0–1	93% 90%
	2	7% 10%
Liczba organów z przerzutami (odsetek pacjentów)	1	50% 39%
	2	32% 38%
	≥3	18% 22%
Lokalizacja przerzutów (odsetek pacjentów)	Tylko wątroba	30% 24%
	Inne miejsca lub wątroba + inne miejsca	70% 76%
Wcześniejsza chemioterapia w ramach terapii leczenia guza lokalnego – CTH adjuwantowa (odsetek pacjentów)		16% 22%
INTERWENCJA		
Schemat leczenia	<p>Grupa badana: CET: dawka początkowa CET i.v. we wlewie 2-godz. 400 mg/m² w dniu 1., a następnie cotygodniowa dawka 250 mg/m² we wlewie 1 godz. FOLFOX-4: po 1 h od podania CET, oksaliplatyna 85 mg/m² i.v. we wlewie przez 2 h w 1. dniu, folinian wapnia 200 mg/m² i.v. we wlewie przez 2 h, 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. we wlewie przez 2 h w 1. dniu, folinian wapnia 200 mg/m² i.v. we wlewie przez 2 h, 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	Brak	
Okres leczenia: mediana (Q1–Q3)	<p>Grupa badana: CET: 25 tygodni (19–45) Oksaliplatyna: 24 tygodnie (16–32) Fluorouracyl: 24 tygodnie (17–41)</p> <p>Grupa kontrolna: Oksaliplatyna: 24 tygodnie (16–29) Fluorouracyl: 24 tygodnie (16–32)</p> <p>Leczenie do czasu progresji lub pojawienie się nieakceptowanej toksyczności.</p>	
Okres obserwacji: mediana	Brak dokładnych danych. Datą graniczną dla pierwotnej analizy odpowiedzi na leczenie był okres 20 tygodni po rozpoczęciu leczenia przez ostatniego zrandomizowanego pacjenta.	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIA	
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>	
Randomizacja (2 pkt.)	Randomizacja w stosunku 1:1 przy pomocy metody permutowanych bloków i ze stratyfikacją co do statusu ECOG (0 lub 1 vs 2).	
Ukrycie kodu randomizacji	Brak danych	
Zaślepienie (0 pkt.)	Brak	
Analiza wyników	Skuteczność: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku) Toksyczność: populacja mITT + 1 pacjent błędnie włączony przez interaktywny system telefoniczny.	

OPUS		
Utrata z badania (1 pkt.)^a	Grupa badana: <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 87osób (52,2%), • stabilna choroba: 3 osoby (1,8%), • działania niepożądane: 12 osób (7,1%), • śmierć: 9 osób (5,3%), • niestosowanie się do zasad terapii: 7 osób (4,1%), • wycofanie zgody: 19 osób (11,3%), • inne przyczyny: 7 osób (4,1%). 	Grupa kontrolna: <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby: 92 osoby (54,8%), • stabilna choroba: 5 osób (3,0%), • działania niepożądane: 26 osoby (15.5%), • śmierć: 5 osób(3,0%), • niestosowanie się do zasad terapii: 5 osób(3,0%), • wycofanie zgody: 18 osób (10,7%), • inne przyczyny: 5 osób(3,0%).
	Ocena w skali Jadad	3/5
Sponsor badania	Merck KGaA	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • ORR • PR, CR, SD, PD, • DCR, • PFS, OS • toksyczność 	

a) Dane odnośnie utraty z badania dotyczą całej populacji włączanej do badania OPUS, niezależnie od statusu KRAS.

PEAK^a		
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie II fazy, porównanie w grupach równoległych.		
Kryteria włączenia		
1) Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony gruczolakorak okrężnicy lub odbytnicy z nieoperacyjnymi przerzutami; 2) obecność przynajmniej 1 jednowymiarowo mierzalnej zmiany o wielkości przynajmniej 10 mm (zgodnie ze zmodyfikowanymi wytycznymi RECIST); 3) brak wcześniejszej chemioterapii, terapii anti-VEGF lub terapii anti-EGFR podczas leczenia mCRC; 4) gen KRAS typu dzikiego; 5) status ECOG 0–1; 6) prawidłowe funkcje metaboliczne, krwi, nerek i wątroby; 7) wiek \geq 18 lat.		
Kryteria wykluczenia		
1) Stwierdzona obecność przerzutów do centralnego układu nerwowego, także w przeszłości; 2) wcześniejsza chemioterapia lub inna terapia systemowa w związku z mCRC; 3) klinicznie istotna choroba serca; 4) klinicznie istotna neuropatia; 5) aktywne nieswoiste zapalenie jelit; 6) przebyta choroba wrzodowa żołądka, która może być aktywna lub niekontrolowana; 7) przebyta choroba śródmiąższowa płuc; 8) zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich lub inny istotny epizod żylny w wywiadzie; 9) przebyta skaza krwotoczna i/lub koagulopatia (za wyjątkiem skutecznie leczonej przy pomocy terapii antykoagulacyjnej); 10) niedawna poważna operacja, otwarta biopsja lub inny ciężki uraz, po którym pacjent jeszcze nie doszedł do siebie.		
POPULACJA	PMAB + mFOLFOX-6	BEV + mFOLFOX-6
Liczebność grup	142	143
Wiek pacjentów: mediana (zakres)	63 (23–82)	61 (28–82)
Płeć (odsetek mężczyzn)	61%	67%
Status ECOG (odsetek pacjentów)	0–1	100%
	\geq2^b	0%
Lokalizacja przerzutów (odsetek pacjentów)	Wątroba	bd
	Wątroba + inna	bd
Liczba przerzutów (odsetek pacjentów)	1	37%
	2	35%
	\geq3	27%
		26%

PEAK^a	
INTERWENCJA	
Schemat leczenia	<p>Grupa PMAB + mFOLFOX-6: PMAB: 6.0 mg/kg co dwa tygodnie, mFOLFOX-6: oksaliplatyna 85 mg/m² w 1. dniu, folinian wapnia 400 mg/m², w 1. dniu, a następnie fluorouracyl 400 mg/m² i.v. bolus także w 1. dniu, i fluorouracyl 2400 mg/m² i.v. w 46-godz. wlewie w dniu 1. i 2., cykl powtarzany co 2 tyg.</p> <p>Grupa BEV + mFOLFOX-6: BEV: 5,0 mg/kg co dwa tygodnie, mFOLFOX-6: oksaliplatyna 85 mg/m² w 1. dniu, folinian wapnia 400 mg/m², w 1. dniu, a następnie fluorouracyl 400 mg/m² i.v. bolus także w 1. dniu, i fluorouracyl 2400 mg/m² i.v. w 46-godz. wlewie w dniu 1. i 2., cykl powtarzany co 2 tyg.</p>
Kointerwencje	Brak danych
Okres leczenia: (mediana)	12 cykli PMAB, fluorouracylu w bolusie i we wlewie; 11 cykli oksaliplatyny w grupie PMAB + mFOLFOX-6 12 cykli BEV; 12 cykli fluorouracylu w bolusie i we wlewie; 11 cykli oksaliplatyny w grupie BEV + mFOLFOX-6 Leczenie do czasu progresji, śmierci lub wycofania z badania.
Okres obserwacji:	Brak dokładnych danych. W przypadku bezpieczeństwa pacjenci byli obserwowani 30(+3) 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>Nie zaplanowano hipotezy badawczej</i>
Randomizacja (1 pkt.)	TAK
Ukrycie kodu randomizacji	Brak danych
Zaślepienie (0 pkt.)	Brak
Analiza wyników	Skuteczność: ITT (jednakże analiza ORR była przeprowadzona dla populacji mITT złożonej z pacjentów z przynajmniej jedną jednowymiarowo mierzalną zmianą). Bezpieczeństwo: mITT (populacja w podziale na grupy w zależności od otrzymanego leczenia)
Utrata z badania (0 pkt.)	Brak danych
Ocena w skali Jadad	1/5
Sponsor badania	Amgen
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • PFS • OS, • współczynnik resekcji, • odpowiedź na leczenie (ORR), • toksyczność.

a) Badanie w toku, jednak opublikowano już jego wstępne wyniki; brak jednak pełnej publikacji dotyczącej wyników badania – przedstawione dane pochodzą z materiałów konferencyjnych oraz abstraktów.
b) Do badania nie włączano pacjentów ze statusem ECOG ≥2.

FIRE-3	
Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy, porównanie w grupach równoległych.	
<p>Początkowo do analizy włączano pacjentów niezależnie od mutacji genu KRAS, od października 2008 roku włączano tyko pacjentów z niezmutowanym genem KRAS. Dla wcześniej włączonych pacjentów z mutacją zmutowanym KRAS (MT KRAS) opublikowana została osobna analiza wyników. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy w tabeli zaprezentowano dane dla grupy WT KRAS.</p>	

FIRE-3

Kryteria włączenia

1) Wiek 18–75 lat; 2) potwierdzony histologicznie gruczolakorak jelita grubego stopnia IV (wg kryteriów UICC_a); 3) status ECOG ≤2; 4) szacowany czas przeżycia ≥3 miesiące; 5) właściwe funkcje organów; 6) przynajmniej jedna, jednowymiarowo mierzalna zmiana nowotworowa.

W październiku 2008 nastąpiła zmiana protokołu badania i dodanie kryterium włączenia w postaci konieczności posiadania niezmutowanego genu KRAS (WT KRAS), wcześniej włączano pacjentów niezależnie od występowania mutacji genu KRAS.

Kryteria wykluczenia

1) operacja lub radioterapia w ciągu 6 tygodni poprzedzających wejście do badania; 2) wcześniejsze leczenie inhibitorami topoizomeras-1; 3) wcześniejsze leczenie przy pomocy leków anty-VEGF lub anty-EGFR; 4) wcześniejsze leczenie cytotoksyczne raka jelita grubego (oprócz terapii adjuwantowej ≥6 miesięcy przed randomizacją).

POPULACJA	WT KRAS	
	CET + FOLFIRI	BEV + FOLFIRI
Liczebność grup	297	295
Wiek pacjentów: mediana	64	65
Płeć (odsetek mężczyzn)	72,1%	66,4%
Status ECOG (odsetek pacjentów) ^c	0–1	97,3%
	2	2,4%
Liczba przerzutów (odsetek pacjentów)	1	40,1%
	≥2	59,9%
Lokalizacja przerzutów (odsetek pacjentów)	Tylko wątroba	31,3%
Wcześniejsza chemioterapia w ramach terapii leczenia guza lokalnego – CTH adjuwantowa (odsetek pacjentów)	22,1%	18,9%

INTERWENCJA

Schemat leczenia

Grupa CET + FOLFIRI:
CET: pierwsza dawka 400 mg/m² w postaci wlewu 120 min w dniu 1., następnie cotygodniowe infuzje 250 mg/m² przez 60 min.
FOLFIRI: irynotekan 180 mg/m² we wlewie przez 60–90 min, następnie folinian wapnia 400 mg/m² we wlewie przez 120 min, następnie 5-FU 400 mg/m² w postaci bolusa i.v. i 2400 mg/m² w postaci wlewu przez 46 h. Cykl powtarzany co 2 tygodnie.

Grupa BEV + FOLFIRI:
BEV: 5 mg/kg we wlewie w czasie 90 min, następnie 2 tygodnie później - 5 mg/kg przez 60 min, a po kolejnych dwóch tygodniach i w czasie każdego następnego wlewu 5 mg/kg infuzji w czasie 30 min.
FOLFIRI: irynotekan 180 mg/m² we wlewie przez 60–90 min, następnie folinian wapnia 400 mg/m² we wlewie przez 120 min, następnie 5-FU 400 mg/m² w postaci bolusa i.v. i 2400 mg/m² w postaci wlewu przez 46 h. Cykl powtarzany co 2 tygodnie.

Kointerwencje Brak

Okres leczenia: mediana CET + FOLFIRI: 4,8 (0,0–31,3) miesiące, 10 (1–63) cykli
 BEV + FOLFIRI: 5,3 (0,0–33,0) miesiące, 12 (1–72) cykli

Okres obserwacji: Brak danych

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTM) IIA

Zaprojektowane celem wykazania *Superiority*

FIRE-3	
Randomizacja (2 pkt.)	TAK, randomizacja przeprowadzona centralnie. Randomizacja przy pomocy metody permutowanych bloków o losowej długości i stratyfikacja na podstawie statusu ECOG (0–1 vs 2), liczby czerwonych krwinek (<8000/ μ l vs \geq 8000/ μ l) poziomu fosfatazy a kalicyznej (<300 vs \geq 300) i ilości przerzutów (1 vs >1).
Ukrycie kodu randomizacji	TAK
Zaślepienie (0 pkt.)	Brak
Analiza wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: Brak opublikowanych wyników analizy bezpieczeństwa dla populacji z brakiem mutacji genu KRAS
Utrata z badania (0 pkt.)	WT KRAS CET + FOLFIRI: wcześniejsza śmierć (1 pacjent), reakcja alergiczna (13 pacjentów), inne powody (28 pacjentów) BEV + FOLFIRI: wcześniejsza śmierć (4 pacjentów), inne powody (20 pacjentów)
Ocena w skali Jadad	2/5
Sponsor badania	Merck Serono GmbH
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • ORR (CR + PR) • PD, SD, DCR, • PFS, OS, • Bezpieczeństwo.

DCR – *disease control rate*

a) Union for International Cancer Control.

b) Zaplanowano analizę bezpieczeństwa, jednak nie opublikowano jej wyników dla populacji ogólnej, bez mutacji KRAS lub bez mutacji RAS. Dostępna jest analiza bezpieczeństwa dla populacji ze zmutowanym genem KRAS. [128]

15.4. Analizy w podgrupach, pacjenci bez mutacji genu KRAS

15.4.1. Badanie PRIME – analiza w podgrupach

Tabela 68.

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]	OS HR [95% CI]	
Pierwotny guz	Okrężnica	430	0,79 [0,62, 1,00]	0,82 [0,64, 1,05]
	Odbytnica	226	0,83 [0,59, 1,16]	0,77 [0,53; 1,12]
Przerzuty do wątroby	TAK	566	0,78 [0,64; 0,96]	0,77 [0,61; 0,96]
	NIE	90	0,91 [0,54; 1,54]	1,12 [0,65; 1,91]
Przerzuty tylko do wątroby	TAK	116	0,82 [0,50; 1,34]	0,93 [0,51; 1,69]
	NIE	540	0,81 [0,65; 1,00]	0,79 [0,63; 0,99]
Liczba przerzutów	<3	363	0,85 [0,65; 1,11]	0,88 [0,65; 1,17]
	\geq 3	290	0,76 [0,57; 1,02]	0,71 [0,53; 0,96]
ECOG	0	369	0,68 [0,52; 0,90]	0,72 [0,53; 0,98]
	1	248	0,92 [0,68; 1,24]	0,89 [0,65; 1,22]
	2	38	1,99 [0,96; 4,15]	1,46 [0,73; 2,92]
	0/1 ^a	616	0,74 [0,60; 0,91]	0,77 [0,62; 0,95]

Podgrupa		N	PFS HR [95% CI]	OS HR [95% CI]
	2 ^a	40	2,30 [1,08; 4,89]	1,83 [0,90; 3,75]
Wiek	≥65	261	1,02 [0,75; 1,38]	0,81 [0,59; 1,11]
	<65	395	0,70 [0,54; 0,89]	0,80 [0,61; 1,06]
Płeć	Mężczyźni	421	0,71 [0,55; 0,90]	0,77 [0,59; 1,00]
	Kobiety	235	1,00 [0,73; 1,39]	0,88 [0,62; 1,24]

a) Dodatkowa analiza opublikowana w Siena 2011a.

15.4.2. Badanie OPUS – analiza w podgrupach

Tabela 69.

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

Podgrupa		Nb vs Nk	ORR OR [95% CI]	PFS HR [95% CI]
Wiek	<65	46 vs 63	3,35 [1,51; 7,45]	0,53 [0,31; 0,90]
	≥65	36 vs 34	1,72 [0,64; 4,63]	0,70 [0,37; 1,35]
Płeć	Mężczyźni	42 vs 55	4,00 [1,64; 9,76]	0,69 [0,39; 1,24]
	Kobiety	40 vs 42	1,76 [0,72; 4,29]	0,45 [0,25; 0,83]
ECOG	0–1	76 vs 86	2,72 [1,44; 5,14]	0,55 [0,35; 0,85]
	2	6 vs 11	0,90 [0,06; 12,58]	0,73 [0,22; 2,47]
% komórek EGFR pozytywnych	>35%	7 vs 10	8,75 [0,90; 84,80]	0,65 [0,15; 2,79]
	20–35%	6 vs 6	10,00 [0,65; 154,4]	0,31 [0,02; 3,88]
	>10–20%	8 vs 5	bd ^a	0,18 [0,03; 0,93]
	>0–10%	61 vs 76	1,77 [0,89; 3,55]	0,60 [0,37; 0,96]
Liczba przerzutów	≤2	67 vs 75	3,21 [1,59; 6,52]	0,46 [0,28; 0,76]
	>2	15 vs 22	0,88 [0,22; 3,49]	1,31 [0,62; 2,78]
Przerzuty tylko do wątroby	TAK	25 vs 23	4,57 [1,31; 15,98]	0,64 [0,23; 1,79]
	NIE	57 vs 74	1,99 [0,97; 4,08]	0,59 [0,37; 0,93]
Leukocyty	≤1000/mm ³	64 vs 76	3,19 [1,56; 6,52]	0,45 [0,28; 0,73]
	>1000/mm ³	16 vs 18	2,37 [0,55; 10,14]	0,82 [0,28; 2,42]
Dehydrogenaza mleczanowa ^b	Powyżej normy	40 vs 33	5,15 [1,79; 14,87]	0,44 [0,24; 0,82]
	Poniżej normy lub w normie	34 vs 55	2,22 [0,90; 5,44]	0,48 [0,25; 0,89]
Alkaliczna fosfataza ^b	≥300 U/l	13 vs 19	1,10 [0,25; 4,80]	0,55 [0,19; 1,63]
	< 300 U/l	66 vs 74	3,74 [1,83; 7,66]	0,53 [0,33; 0,84]
Wcześniejsza terapia adjuwantowa ^b	TAK	13 vs 21	1,96 [0,48; 7,95]	0,55 [0,19; 1,63]
	NIE	69 vs 76	2,55 [1,28; 5,07]	0,53 [0,33; 0,84]

bd – brak danych

a) Brak zdarzeń w jednej z grup, tj. brak odpowiedzi na leczenie w subpopulacji pacjentów z procentem komórek EGFR pozytywnych >10–20% leczonych monoterapią FOLFOX-4.

b) Na podstawie danych pochodzących z charakterystyki bazowej pacjentów.

15.4.3. Badanie PEAK – analiza w podgrupach

Tabela 70.
Wyniki analizy w podgrupach dla porównania PMAB + mFOLFOX-6 vs BEV + mFOLFOX-6 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji

Podgrupa		N	PFS HR [95% CI]	OS HR [95% CI]
Region geograficzny	Ameryka Północna	124	0,66 [0,42; 1,04]	0,66 [0,32; 1,38]
	Europa Zachodnia	161	1,00 [0,68; 1,47]	0,70 [0,41; 1,19]
ECOG	0	180	0,81 [0,56; 1,18]	0,67 [0,37; 1,22]
	1	104	0,99 [0,62; 1,57]	0,84 [0,45; 1,59]
Wcześniejsza terapia adjuwantowa (oksaliplatyna)	TAK	30	1,05 [0,40; 2,73]	1,78 [0,39; 8,15]
	NIE	255	0,86 [0,63; 1,16]	0,67 [0,43; 1,05]
Lokalizacja guza pierwotnego	Okrężnica	188	0,91 [0,64; 1,31]	0,74 [0,43; 1,26]
	Odbytnica	97	0,81 [0,49; 1,33]	0,70 [0,34; 1,43]
Liczba przerzutów	1	109	1,10 [0,68; 1,77]	0,96 [0,44; 2,07]
	2	99	0,85 [0,52; 1,38]	0,82 [0,39; 1,72]
	≥3	76	0,52 [0,29; 0,95]	0,48 [0,23; 1,00]
Lokalizacja przerzutów	Wątroba	76	1,03 [0,57; 1,86]	0,81 [0,28; 2,33]
	Inne	208	0,79 [0,56; 1,10]	0,72 [0,45; 1,15]
Dehydrogenaza mleczanowa ^a	<1,5 x norma	208	0,87 [0,61; 1,22]	0,93 [0,56; 1,55]
	≥1,5 x norma	67	0,87 [0,48; 1,56]	0,40 [0,16; 0,98]
	<2 x norma	228	0,89 [0,64; 1,23]	0,92 [0,56; 1,50]
	≥2 x norma	47	0,69 [0,33; 1,43]	0,35 [0,13; 0,99]
Wiek	<65 lat	170	0,74 [0,51; 1,08]	0,41 [0,21; 0,79]
	≥65 lat	115	1,13 [0,72; 1,79]	1,18 [0,65; 2,12]
	<75 lat	259	0,82 [0,60; 1,11]	0,63 [0,39; 1,00]
	≥75 lat	26	1,80 [0,68; 4,74]	1,92 [0,61; 6,03]
Płeć	Męska	182	0,95 [0,66; 1,36]	0,76 [0,46; 1,25]
	Żeńska	103	0,79 [0,48; 1,30]	0,63 [0,28; 1,43]
Rasa	Biała/ kaukaska	258	0,84 [0,62; 1,15]	0,66 [0,43; 1,03]
	Inna	27	1,30 [0,48; 3,50]	1,87 [0,31; 11,28]

15.4.4. Badanie FIRE-3 – analiza w podgrupach

Tabela 71.

Wyniki analizy w podgrupach dla porównania CET + FOLFIRI vs BEV + FOLFIRI u pacjentów z genem KRAS bez mutacji

Podgrupa		OS HR [95% CI]
Płeć	Męska	0,73 [0,56; 0,94]
	Żeńska	0,88 [0,61; 1,29]
Wiek	≤65	0,75 [0,56; 1,01]
	>65	0,80 [0,58; 1,09]
Lokalizacja guza pierwotnego	Okrężnica	0,88 [0,67; 1,16]
	Odbytnica	0,62 [0,43; 0,89]
Liczba przerzutów	1	0,78 [0,56; 1,09]
	>1	0,77 [0,58; 1,02]
Przerzuty tylko do wątroby	TAK	0,74 [0,50; 1,10]
	NIE	0,79 [0,61; 1,02]
Przerzuty synchroniczne	TAK	0,75 [0,59; 0,97]
	NIE	0,83 [0,54; 1,25]
Poziom leukocytów	<8/nl	0,68 [0,51; 0,90]
	≥8/nl	0,92 [0,66; 1,28]

15.5. Badania w toku

Tabela 72.
Zestawienie badań w toku dotyczących badań CET vs PMAB, BEV vs PMAB oraz BEV vs CET w mCRC

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowa-na wielkość próby	Ramię badania			Rok rozpoczęcia/ zakończenie badania (sponsor)
					1.	2.	3.	
NCT01836653 (faza II)	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z mCRC i z dziką formą genu KRAS. Z przerzutami ograniczonymi do wątroby.	180	mFOLFOX6+BEV	mFOLFOX6+CET	x	5.2013/5.2017 (EPS Corporation)
NCT01640444 (faza II)	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z mCRC i z dziką formą genu KRAS.	240	FOLFIRI+BEV	FOLFIRI+CET	x	7.2012/6.2017 (Spanish Cooperative Group for Digestive Tumour Therapy (TTD))
NCT00265850 (faza III)	RCT, O	W toku. Rekrutacja zakończona	Dorośli pacjenci z mCRC i z dziką formą genu KRAS; dozwolona wcześniejsza CHT adjuwantowa; dozwolona wcześniejsza radioterapia miednicy	2900	FOLFIRI /FOLFOX+BEV	FOLFIRI /FOLFOX+CET	FOLFIRI /FOLFOX+BEV +CET	11.2005/03.2013 (Cancer and Leukemia Group B)
NCT00819780 EudraCT:2008-004281-71 (II faza)^a	RCT, O	W toku. Rekrutacja zakończona	Dorośli pacjenci z nieresekcyjnym mCRC, leczeni w I linii, z dziką formą genu KRAS	285	mFOLFOX-6+PMAB	mFOLFOX-6+BEV	x	02.2009/03.2015 (Amgen)
NCT01508000 (faza II)	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci z mCRC z przerzutami w wątrobie i z dziką formą genu KRAS, dozwolona wcześniejsza CHT adjuwantowa. Leczenie okołoperacyjne	360	FOLFOX6+operacja	FOLFOX6+BEV+operacja	FOLFOX6+PM AB+operacja	06.2013/10.2015 (Amgen)
NCT00433927 (faza III)^a	RCT, O	W toku. Rekrutacja zakończona	Dorośli pacjenci z mCRC i z dziką formą genu KRAS.	568	FOLFIRI+BEV	FOLFIRI+CET	x	01.2007/12.2013 (PD Dr. med. Volker Heinemann)

O – badanie otwarte; Z – badanie podwójnie zaślepienie

a) Badanie jest w toku, jednak opublikowano już jego wyniki.

15.6. Lista badań wykluczonych z analizy

Tabela 73.
Badania wykluczone z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia

Lp.	Badanie [ref]	Obszar niezgodności	Opis
1.	Alberts 2012 [171]	Populacja	Populacja pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem okrężnicy
2.	Adams 2009 [172]	Interwencja	Porównanie CET + XELOX lub OxMdG vs XELOX lub OxMdG
3.	Adams 2011 [173]	Interwencja	Porównanie CET + XELOX lub OxMdG vs XELOX lub OxMdG vs czasowa XELOX lub OxMdG ^b
4.	Bridgewater 2013 [174]	Interwencja	Brak dokładnych danych na temat schematu chemioterapii. Możliwość stosowania irynotykeny. Terapia neoadjuwantowa.
5.	CALGB/SWOG C80405 2006 [175] ^a	Brak dostępu do pełnego tekstu/Brak opublikowanych wyników badania	BEV + FOLFIRI lub FOLFOX vs CET + FOLFIRI lub FOLFOX. Publikacja wyników prawdopodobnie w 2014 roku.
6.	Golfinopoulos 2007 [176]	Metodyka	Przegląd systematyczny dotyczący skuteczności różnych schematów leczenia zaawansowanego raka jelita grubego
7.	Health Quality Ontraio 2010 [177]	Metodyka / interwencja	Opracowanie wtórne dotyczące badania statusu genu KRAS u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego
8.	Hoyle 2013 [178]	Metodyka / populacja	Analiza kliniczna i kosztowa dotycząca wykorzystania PMAB i CET w drugiej linii leczenia mCRC.
9.	Jiang 2013 [179]	Metodyka	Opracowanie wtórne dotyczące ilości kopii genu EGFR jako markera prognostycznego w terapii CET
10.	Lang 2013 [180]	Interwencja	Porównanie FOLFIRI + CET vs FOLFIRI
11.	Loupakis 2012 [162]	Metodyka	Przegląd systematyczny dotyczący wykorzystania przeciwciał anti-EGFR w pierwszej linii leczenia mCRC
12.	Madi 2012 [181]	Interwencja	Porównanie CET + XELOX lub OxMdG vs XELOX lub OxMdG
13.	Martinez 2012 [182]	Metodyka	Analiza decyzyjna (model) dotycząca kolejności stosowania leków w zaawansowanym raku jelita grubego
14.	Maughan 2010 [183]	Interwencja	Porównanie CET + XELOX lub OxMdG vs OxMdG
15.	Maughan 2011 [184]	Interwencja	Porównanie CET + XELOX lub OxMdG vs XELOX lub OxMdG vs czasowa XELOX lub OxMdG ^b
16.	Nie 2009 [163]	Metodyka	Przegląd systematyczny dotyczący skuteczności przeciwciał monoklonalnych w leczeniu mCRC
17.	Petrelli 2012	Metodyka	Przegląd systematyczny dotyczący stosowania terapii anti-EGFR u pacjentów z dzikim wariantem genu KRAS
18.	Primrose 2013 [185]	Interwencja	Brak dokładnych danych na temat schematu chemioterapii. Możliwość stosowania irynotykeny.
19.	Shaker 2011 [166]	Metodyka	Opracowanie wtórne dotyczące porównania skuteczności PMAB i CET.
20.	Taeib 2008 [186]	Metodyka	Praca poglądowa dotycząca badania klinicznego PETACC-8
21.	Tol 2010 [187]	Metodyka	Praca poglądowa dotycząca zastosowania przeciwciał

Lp.	Badanie [ref]	Obszar niezgodności	Opis
			monoklonalnych w terapii mCRC
22.	Tveit 2011 [188]	Interwencja	Porównanie CET + FLOX vs FLOX
23.	Tveit 2012 [189]	Interwencja	Porównanie CET + FLOX vs FLOX
24.	Vale 2012 [167]	Metodyka	Przegląd systematyczny dotyczący stosowania terapii anty-EGFR w terapii zaawansowanego raka jelita grubego
25.	Van Custem 2011 [190]	Interwencja	Porównanie FOLFIRI + CET vs FOLFIRI
26.	Van Custem 2009[191]	Interwencja	Porównanie FOLFIRI + CET vs FOLFIRI
27.	Venook 2005 [192]	Metodyka	Opis metodyki badania (<i>rationale and design</i>)
28.	Zhou 2012 [168]	Metodyka	Przegląd systematyczny dotyczący porównania skuteczności PMAB i CET w terapii mCRC u pacjentów z dzikim wariantem genu KRAS
29.	Ye 2013 [193]	Interwencja / populacja	Porównanie FOLFIRI lub mFOLFOX-6 ± CET w populacji azjatyckiej

a) Według informacji odnalezionych na stronie ClinicalTrials.gov, badanie jeszcze trwa. Wyniki będą najprawdopodobniej dostępne w 2014 roku. [194, 195]

b) Chemioterapia czasowa – jeśli u pacjenta nie wystąpiła progresja w trakcie 12 tygodni leczenia, chemioterapia była przerywana.