

ANALIZA KLINICZNA

**PANITUMUMAB (VECTIBIX®) W I LINII LECZENIA DOROSŁYCH
PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM RAKIEM JELITA GRUBEGO,
U KTÓRYCH NIE STWIERDZONO MUTACJI W GENACH RAS
(KRAS I NRAS) ORAZ W GENIE BRAF**

Wersja 1.0



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	8
1. WSTĘP.....	11
1.1. Cel analizy klinicznej	11
1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego	11
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	12
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	12
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	12
2.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej	12
2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	13
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych	13
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	13
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	14
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	15
2.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych oraz ocena siły dowodów naukowych	15
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	16
2.5. Analiza wyników	17
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	18
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	18
3.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej	20
4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	24
4.1. Populacja pacjentów bez mutacji KRAS	24
4.1.1. Progresja choroby	24
4.1.2. Przeżycie całkowite.....	25
4.1.3. Odpowiedź na leczenie	25
4.1.4. Jakość życia.....	26
4.1.5. Utrata z badania.....	28
4.1.6. Bezpieczeństwo	28
4.2. Populacja pacjentów bez mutacji genów RAS.....	29
4.2.1. Progresja choroby.....	30
4.2.2. Przeżycie całkowite.....	30
4.2.3. Odpowiedź na leczenie	31

4.2.4. Jakość życia.....	32
4.2.5. Bezpieczeństwo	33
4.3. Wpływ mutacji w genach z rodziny RAS i w genie BRAF na wyniki analizy skuteczności	34
4.3.1. Analiza w podgrupach odnośnie do stopnia sprawności ECOG	36
5. WYNIKI ANALIZY EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ	38
6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	39
6.1. Komunikaty i alerty.....	39
6.2. Dane dotyczące bezpieczeństwa PMAB, oparte o charakterystykę produktu leczniczego.....	41
7. WNIOSKI	46
8. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	47
9. OGRANICZENIA.....	49
10. DYSKUSJA	50
11. OCENA ZGODNOŚCI ANALIZY Z ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 R.....	53
12. BIBLIOGRAFIA	54
13. SPIS TABEL I RYSUNKÓW.....	63
14. ANEKS	65
14.1. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach informacji medycznej.....	65
14.2. Charakterystyka badania włączonego do analizy klinicznej	67
14.3. Wyniki badania PRIME dla populacji ze zmutowanym genem KRAS	71
14.4. Badania w toku.....	72
14.5. Badania wykluczone z analizy klinicznej.....	74

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Działanie lub działania niepożądane (<i>Adverse event(s)</i>)
anty-EGFR mAb	Leczenie przeciwciałami monoklonalnymi nakierowanymi na EGFR
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
BEV	Bewacuzymab (<i>Bevacizumab</i>)
BRAF	Gen kodujący protoonkogenną kinazę serynowo-treoninową (<i>ang. v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CET	Cetuksymab
CTC AE	Powszechne kryteria klasyfikacji działań niepożądanych (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CTH	Chemioterapia
DOR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (<i>Duration of response</i>)
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FOLFOX	Schemat chemioterapii (oksalipłatylna + fluorouracyl i leukoworyna)
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)

ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention-to-treat analysis</i>)
i.v.	Podanie dożylnie (<i>Intravenous</i>)
KRAS	Gen z rodziny RAS (<i>Kirsten rat sarkoma 2 viral oncogene homolog</i>)
mc	Masa ciała
mCRC	Rak jelita grubego z przerzutami (<i>Metastatic colortectal 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
NCI CTC	Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych (<i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria</i>)
ND	Nie dotyczy
Nk	Liczebność populacji grupy kontrolnej
NNH	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej, zamiast porównywanej, spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego (<i>Number needed to harm</i>)
NNT	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu niekorzystnego epizodu klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich (<i>Number needed to treat</i>)
NRAS	Gen z rodziny RAS (<i>Neuroblastoma rat sarkoma viral oncogene homolog</i>)
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi (<i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (czas od randomizacji do zgonu) (<i>Overall survival</i>)
p	Poziom istotności statystycznej (wartość p)
p.c.	Powierzchnia ciała
PFS	Przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do progresji lub zgonu) (<i>Progression-free survival</i>)

PMAB	Panitumumab
p.o.	Podanie doustne (<i>Per Os</i>)
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per protocol</i>)
RB	Korzyść względna (<i>Relative benefit</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyk (<i>Risk difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
SAE	Ciężkie działanie lub działania niepożądane (<i>Serious adverse event(s)</i>)
TRAE	Działanie niepożądane związane z leczeniem (<i>Treatment related adverse event</i>)
TTP	Czas do wystąpienia progresji (czas od randomizacji do progresji, bez uwzględnienia zgonu) (<i>Time to progression</i>)
TTR	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (<i>Time to treatment response</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	Wizualna skala analogowa (<i>Visual analogue scale</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

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

■ Metodyka

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

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 2681 pozycji bibliograficznych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 125 pozycji. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie RCT PRIME przeprowadzone metodą otwartej próby. Podstawowym celem badania było porównanie PMAB dodanego do schematu FOLFOX-4 ze schematem FOLFOX-4 pod względem wpływu na czas wolny od progresji (PFS) u pacjentów z niezmutowanym, jak i zmutowanym genem KRAS (gen z rodziny RAS), nieleczonych uprzednio z powodu mCRC. W ramach badania dokonano także prospektywno-retrospektywnie analiz w subpopulacjach zdefiniowanych w zależności od występowania mutacji w genach z rodziny RAS oraz BRAF. Ze względu na przedmiot niniejszej analizy przedstawiono i omówiono wyniki dla pacjentów bez mutacji KRAS, bez mutacji RAS oraz bez mutacji RAS i BRAF.

■ Wyniki analizy skuteczności i jakości życia

Pacjenci bez mutacji KRAS

Wykazano istotne statystycznie wydłużenie mediany PFS z 8,0 mies. u pacjentów leczonych FOLFOX-4 do 9,6 mies. w grupie PMAB + FOLFOX-4 (HR = 0,80 [0,66; 0,97]). W grupie stosującej PMAB wyższy był również odsetek odpowiedzi częściowych (RB = 1,17 [1,001; 1,36]). W pierwotnej analizie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy porównywanymi schematami leczenia (HR = 0,83 [0,67; 1,02]). Natomiast analiza przeprowadzona w dłuższym horyzoncie czasowym (tj. gdy zmarło ponad 80% chorych) wykazała przewagę PMAB + FOLFOX-4 nad FOLFOX-4 odnośnie przeżycia całkowitego (23,8 mies. vs 19,4 mies., HR = 0,83 [0,70; 0,98]; p = 0,03). Dodanie PMAB do chemioterapii nie wpływało na obniżenie jakości życia chorych. Ponadto, ocena przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji, skorygowanych o ocenę jakości życia, wykazała istotną statystycznie przewagę schematu PMAB + FOLFOX-4 nad FOLFOX-4.

Pacjenci bez mutacji RAS

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

Pacjenci bez mutacji RAS i BRAF

Wśród chorych z brakiem zarówno mutacji genów RAS jak i BRAF PMAB + FOLFOX-4 w porównaniu z grupą FOLFOX-4 wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby (HR = 0,68 [0,54; 0,87]) jak i przeżycia całkowitego pacjentów (HR = 0,74 [0,60; 0,91]). Analiza warstwowa wykazała, że w grupie chorych w dobrym stanie ogólnym (ECOG 0–1) PMAB w skojarzeniu z FOLFOX-4 w porównaniu z FOLFOX-4 przyczynił się do istotnego statystycznie wydłużenia PFS (12,3 mies. vs 7,9 mies.; HR = 0,69 [0,56; 0,86]; p < 0,001) oraz istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego (29,7 mies. vs 23,1 mies.; HR = 0,71 [0,57; 0,88]; p = 0,0022), podczas gdy u chorych w gorszym stanie ogólnym (ECOG = 2) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematami, z nieistotną statystycznie tendencją na korzyść schematu FOLFOX-4 zarówno odnośnie PFS (6,4 mies. vs 7,6 mies.; p = 0,891), jak i przeżycia całkowitego (7,6 mies. vs 8,9 mies.; p = 0,904).

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

Pacjenci bez mutacji KRAS

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

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

Pacjenci bez mutacji RAS

W subpopulacji pacjentów bez mutacji w obrębie rodziny genów RAS nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie działań niepożądanych ogółem oraz ciężkich działań niepożądanych (SAE) ogółem, natomiast ryzyko SAE prowadzących do zaprzestania stosowania terapii było istotnie większe w grupie PMAB + FOLFOX-4. PMAB jest terapią o typowym dla tego rodzaju leków profilu bezpieczeństwa, dlatego u pacjentów otrzymujących ten preparat częściej niż w grupie FOLFOX-4 występowały zdarzenia niepożądane obejmujące skórę pacjentów, będące farmakologicznym efektem działania inhibitorów receptora naskórkowego czynnika wzrostu.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

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

■ **Wnioski końcowe**

W badaniu PRIME stwierdzono, że PMAB stosowany w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX-4 jest skutecznym lekiem w terapii I linii mCRC u dorosłych pacjentów z brakiem mutacji w genach RAS (KRAS i NRAS) i BRAF.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa panitumumabu (PMAB) w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX-4 względem schematu FOLFOX-4 w I linii terapii raka jelita grubego z przerzutami u dorosłych pacjentów ze stwierdzonym brakiem mutacji genów RAS (KRAS i NRAS) i genu BRAF.

1.2. Definiowanie problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej. Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego. [1]

Populacja

- Dorośli pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC), bez obecności mutacji genów RAS (NRAS i KRAS) oraz genu BRAF, dotychczas nieleczeni z powodu choroby rozlanej (I linia)

Interwencja

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

Komparator

- Schemat FOLFOX (fluorouracyl, folinian wapnia, oksaliplatyna)

Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od progresji,
- odpowiedź na leczenie,
- częstość resekcji przerzutów (całkowitej, częściowej),
- jakość życia,
- działania niepożądane.

Metodyka badań

- badania RCT
- badania obserwacyjne
- przeglądy systematyczne

2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- opracowanie wyników badań,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

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

2.2.1. 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) i z genem BRAF bez mutacji, dotychczas nieleczeni z powodu choroby rozlanej (I linia mCRC).

Interwencja

- panitumumab (PMAB) w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX-4, podawany na cykl chemioterapii w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (6 mg/kg m-c *i.v.* raz na dwa tyg.).

Komparator

- schemat FOLFOX-4 (fluorouracyl, folinian wapnia, oksaliplatyna).

Punkty końcowe

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),

- odpowiedź na leczenie,
- częstość resekcji przerzutów,
- jakość życia,
- działania niepożądane.

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne (RCT),
- badania obserwacyjne,
- przeglądy systematyczne dla interwencji.

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- dla badań randomizowanych:
 - badania opublikowane w postaci pełnych tekstów,
 - raporty z badań klinicznych,
 - doniesienia konferencyjne jako uzupełnienie do badań opublikowanych w postaci pełnych tekstów lub raportów,
- dla badań obserwacyjnych i przeglądów systematycznych: badania opublikowane w postaci pełnych tekstów.

2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

- badania przeprowadzone u dzieci
- badania opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych.

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

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

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających ocenianej populacji i interwencji (Tabela 1), które następnie połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania.

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,
- efektywności eksperymentalnej.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W procesie tym uczestniczyło dwóch analityków (■■■■■■■■■■), 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 (■■■■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (■■■■). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 14.1).

Tabela 1.
Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Populacja	colorectal, colon, rectal, cancer, neoplasm, metas*, metastatic, advanced
Interwencja	panitumumab, ABX-EGF monoclonal antibody, panitumumab antibody, ADB-EGF MAb, Vectibix®
Komparator	Nie stosowano ograniczeń
Punkty końcowe	Nie stosowano ograniczeń do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich zdarzeniach niepożądanych, również ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy.
Typ badania	Nie stosowano ograniczeń

2.3.2. 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. 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),
 - European CanCer Organization (ECCO),
 - European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC),
 - The European Society for Medical Oncology (ESMO),
 - Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej.
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- rejestry badań klinicznych na stronach internetowych wybranych producentów leków (Amgen),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w czerwcu 2017 roku. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 14.1).

2.3.3. 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 analityka (■■■■■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.

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

Dla każdego badania randomizowanego, włączonego do niniejszej analizy, oceniono ryzyko błędu systematycznego zgodnie z metodologią zaprezentowaną w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, która bierze pod uwagę:

- błąd selekcji wynikający z nieprawidłowo przeprowadzonego procesu randomizacji lub z zastosowania niewystarczających metod chroniących przed wpływem badaczy na proces alokacji uczestników do poszczególnych grup,
- błąd wykonania związany z wiedzą osób związanych z badaniem na temat interwencji, jakie otrzymali poszczególni uczestnicy badania,

- błąd detekcji związany z wiedzą osób oceniających punkty końcowe na temat przydziału pacjentów do poszczególnych interwencji,
- błąd utraty wynikający z liczby niekompletnych wyników końcowych, natury (charakteru) lub przedstawiania niekompletnych wyników końcowych,
- błąd raportowania związany z wybiórczym przedstawianiem wyników końcowych,
- inne błędy systematyczne, wcześniej nieuwzględnione (np. stosowanie leczenia wspomagającego w jednej z grup).

Ryzyko błędu w obrębie każdej z domen przyjmuje jedną z trzech wartości: niskie ryzyko, wysokie ryzyko, niejasne ryzyko.

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzono także 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.

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 AOTMiT).

2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcja danych z badań włączonych do analizy została przeprowadzona przez jednego analityka [REDAKTOR]. Następnie poprawność ekstrakcji podlegała weryfikacji przez drugiego analityka [REDAKTOR].

2.5. Analiza wyników

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka [REDAKTOWANO]. Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez drugiego analityka [REDAKTOWANO].

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 hazardów względnych (HR). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p.

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

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

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

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 2681 pozycji bibliograficznych (w tym powtarzające się tytuły). Weryfikacji poddano także, strony towarzystw naukowych oraz rejestry badań. Po usunięciu powtarzających się tytułów przeprowadzono selekcję 2330 publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy na podstawie pełnych tekstów 125 pozycji bibliograficznych:

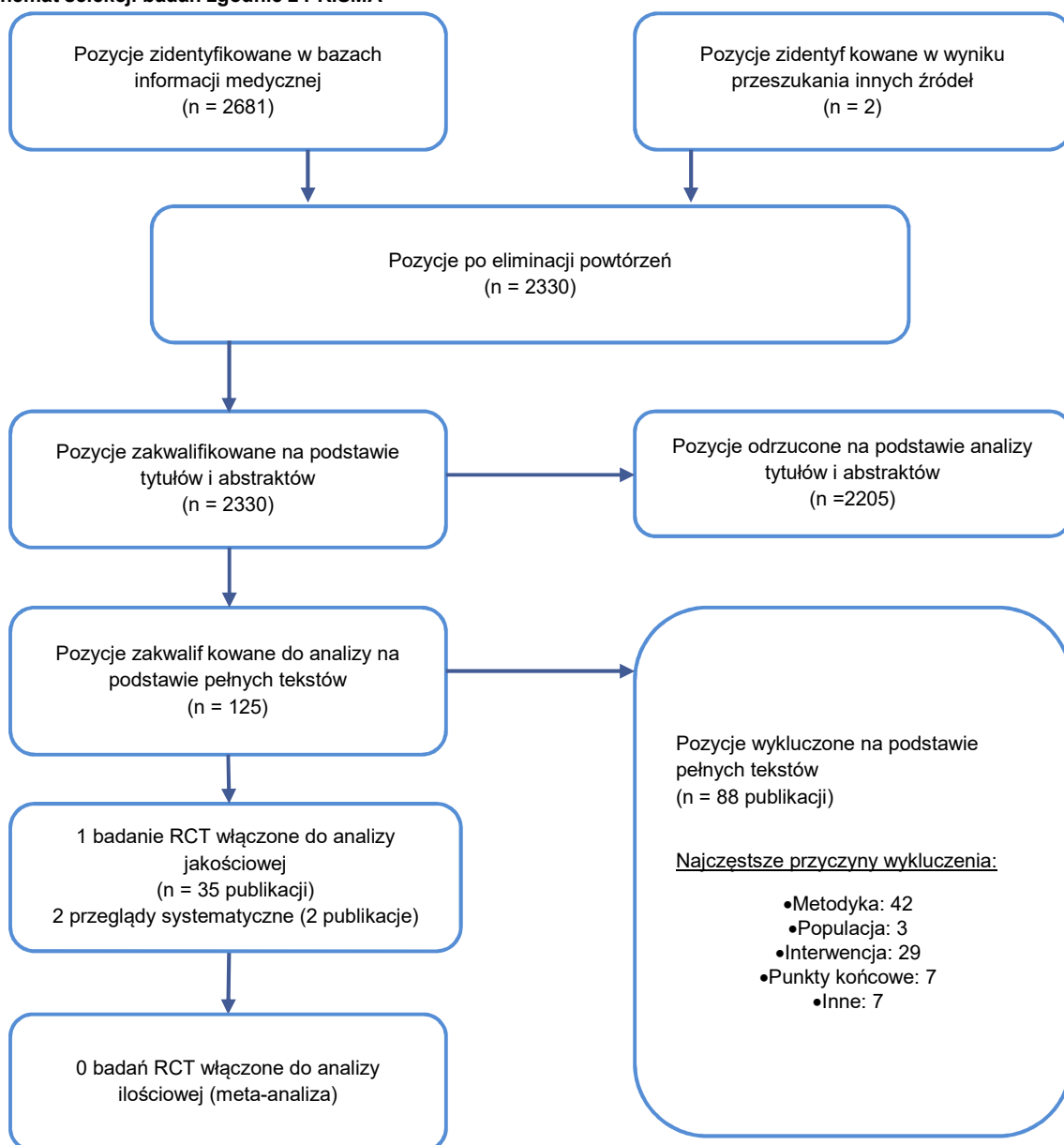
- kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie RCT PRIME (Rysunek 1), którego wyniki opublikowano w postaci 35 doniesień (Tabela 2),
- odnaleziono ponadto 2 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy (Rozdz. 8),
- nie odnaleziono natomiast doniesień odnośnie do efektywności rzeczywistej PMAB + FOLFOX stosowanego w populacji docelowej spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej.

Tabela 2.
Zestawienie publikacji dla badania PRIME

Publikacja	Referencja	Typ publikacji
Douillard 2014	[2]	Pełny tekst Pełny tekst (publikacja główna – finalne wyniki badania)
Douillard 2015	[3]	Pełny tekst
Douillard 2010 z załącznikami	[4]	Pełny tekst (publikacja główna)
Bennett 2011a	[5]	Pełny tekst
Bennet 2011b	[6]	Abstrakt
Burkes 2011	[7]	Abstrakt
Boecx 2017	[8]	Pełny tekst
Douillard 2013a z załącznikami	[9]	Pełny tekst
Douillard 2013b	[10]	Abstrakt
Douillard 2012	[11]	Abstrakt
Douillard 2011a	[12]	Abstrakt
Douillard 2011b	[13]	Abstrakt
Douillard 2010b	[14]	Abstrakt
Douillard 2010c	[15]	Abstrakt
Douillard 2009	[16]	Abstrakt
Kohne 2016	[17]	Abstrakt
Koukakis 2016	[18]	Pełny tekst
Oliner 2013a	[19]	Poster
Oliner 2013b	[20]	Abstrakt

Publikacja	Referencja	Typ publikacji
Oliner 2013c	[21]	Abstrakt
Peeters 2012	[22]	Pełny tekst
Peeters 2014	[23]	Abstrakt
Siena 2016a	[24]	Pełny tekst
Siena 2016b	[25]	Abstrakt
Siena 2011a	[26]	Abstrakt
Siena 2011b	[27]	Abstrakt
Siena 2011c	[28]	Abstrakt
Siena 2010	[29]	Abstrakt
Siena 2008	[30]	Abstrakt
Siena 2015a	[31]	Abstrakt
Siena 2015b	[32]	Poster
Taieb 2016	[33]	Abstrakt
Wang 2012	[34]	Abstrakt
Wang 2015	[35]	Poster
Wang 2016	[36]	Pełny tekst

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA



3.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Zidentyfikowano jedno badanie RCT PRIME oceniające PMAB w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX-4 w porównaniu z samą chemioterapią FOLFOX-4 w I linii leczenia mCRC. Podstawowym celem badania była ocena wpływu dodania PMAB do schematu FOLFOX-4, na PFS w grupie pacjentów z niezmutowanym, jak i zmutowanym genem KRAS (gen z rodziny RAS). Ze względu na zakres tematyczny niniejszej analizy z dalszych analiz wykluczono pacjentów z obecnością mutacji w genie KRAS. W ramach badania dokonano także prospektywno-retrospektywnych analiz pacjentów pod względem występowania mutacji w genach z rodziny RAS (tj. KRAS i NRAS) oraz BRAF.

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

Ostatecznie, w podgrupie pacjentów z niezmutowanym genem KRAS, do grupy badanej PMAB + FOLFOX-4 przydzielono 325 pacjentów, natomiast do grupy kontrolnej FOLFOX-4 331 chorych. Spośród wszystkich zrandomizowanych pacjentów, pacjenci bez mutacji RAS i BRAF stanowili odpowiednio 71% i 67% w grupie PMAB + FOLFOX-4 i FOLFOX-4. Obie grupy pacjentów były porównywalne pod względem mediany wieku (62 vs 61 lat), odsetka mężczyzn (67% vs 62%), stopnia sprawności wg ECOG (94% w obu grupach dla stopnia 0–1), wcześniejszej ekspozycji na chemioterapię adjuwantową (16% vs 17%) oraz liczby przerzutów - u większości pacjentów obecne były 2 lub ≥ 3 przerzuty (odpowiednio 34% vs 35% i 44% vs 44% w obu grupach), które zlokalizowane były w wątrobie i innych narządach (69% vs 69% w obu grupach).

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

Badanie zostało zaprojektowane jako randomizowana (typ IIA wg AOTMIT), [37] otwarta, wielośrodkowa próba kliniczna przeprowadzona w układzie grup równoległych. Randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1 ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny (Europa Zachodnia, Kanada, Australia, reszta świata) oraz stan sprawności wg ECOG (0, 1 lub 2). W pracy nie podano dokładnej informacji na temat utraty pacjentów z badania. Podano natomiast informację o randomizacji pacjentów z użyciem systemu IVRS. Rodzaj otrzymywanej interwencji nie podlegał zaślepieniu. Jedynie osoby oceniające odpowiedź na leczenie (ocena radiologiczna) nie posiadały informacji na temat przynależności od poszczególnych grup. Jakość metodologiczną badania oceniono jako niską (2/5

punkt w skali Jadad), przyznając punkt za randomizację. Wynik oceny badania PRIME przeprowadzonej w oparciu o *Cochrane Handbook* przedstawiono poniżej (Tabela 3).

Badanie ukierunkowano na wykazanie przewagi (*superiority*) PMAB+FOLFOX-4 nad FOLFOX-4 odnośnie przeżycia wolnego od progresji choroby (pierwszorzędowy punkt końcowy). Do innych ocenianych w badaniu efektów zdrowotnych należały m.in.: przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST, toksyczność terapii oraz jakość życia. Analiza skuteczności została przeprowadzona zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia, uwzględniającą zrandomizowanych pacjentów, u których dokonano centralnej weryfikacji pomiaru wielkości zmian przerzutowych przed badaniem. Bezpieczeństwo analizowano w populacji stanowiącej modyfikację ITT polegającą na uwzględnieniu wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Sponsorem badania była firma Amgen.

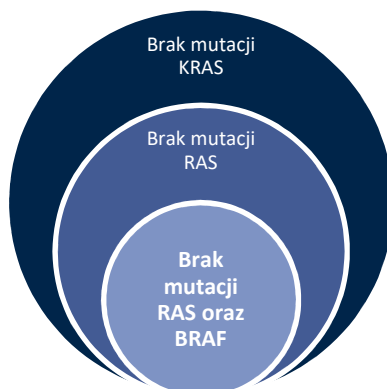
Tabela 3.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania PRIME na podstawie Cochrane Handbook

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
	Ryzyko	Niejasne	Niskie	Wysokie	Niskie	Niejasne	Niskie	Niskie
PRIME	Uzasadnienie	Podano informację o procesie randomizacji (randomizacja ze stratyfikacją ze względu na region geograficzny i stan sprawności ECOG). Zastosowano centralny system IVRS. Brak informacji o metodzie randomizacji	Zastosowano centralny system IVRS.	Badanie nie podlegało zaślepieniu	I-rzędowy punkt końcowy (PFS) oceniany niezależnie w ramach zaślepionej, centralnej oceny radiologicznej	Nie podano metody imputacji brakujących danych, brak dokładnej informacji o utracie pacjentów z badania	Dostępny protokół do badania, wszystkie punkty końcowe określone w celach zostały zaraportowane w poprawny sposób	Badanie wolne od innych błędów systematycznych

IVRS - Interactive voice response system

4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

Z uwagi na przedmiot niniejszej analizy szczegółowo omówiono wyniki badania PRIME w populacji pacjentów bez mutacji genu KRAS (4.1) oraz bez mutacji w obrębie genów z rodziny RAS (4.2). Przedstawiono także analizę wpływu terapii PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 w zależności od statusu genów z rodziny RAS oraz BRAF (4.3), w tym w populacji docelowej – bez mutacji RAS i BRAF.



4.1. Populacja pacjentów bez mutacji KRAS

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy dla porównania PMAB + FOLFOX-4 względem FOLFOX-4 w populacji pacjentów bez mutacji w obrębie genu KRAS. Dane analizowano w dwóch punktach czasowych:

- Analiza podstawowa dla okresu obserwacji wynoszącego 55 tyg. (0–109), [4]
- finalna analiza dla okresu obserwacji wynoszącego 80 tyg. (0–201). [2]

4.1.1. Progresja choroby

Wykazano, że stosowanie PMAB + FOLFOX-4 w porównaniu ze schematem FOLFOX-4 przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby lub zgonu (Tabela 4).

Do określenia skuteczności uwzględniającej jakość życia wykorzystano także statystykę Q-TWiST¹, 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 (wartość $p = 0,02$, Tabela 4).

¹ Quality-adjusted time without symptoms or toxicity.

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

Punkt końcowy	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		HR [95% CI]	p
	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]	0,02
PFS*	325	10,0 mies. [9,3; 11,4]	331	8,6 mies. [7,5; 9,5]	HR = 0,80 [0,67; 0,95]	0,01
PFS QoL	325	8,5 mies.	331	7,2 mies.	bd	0,02

QoL – analiza z uwzględnieniem jakości życia; p – wartość p; *finalne wyniki badania PRIME, mediana follow-up 80 tyg. (0–201) [2]

4.1.2. Przeżycie całkowite

Mediana całkowitego przeżycia (OS) wynosiła 23,9 mies. w grupie PMAB + FOLFOX-4 względem 19,7 mies. w grupie FOLFOX-4, a zaobserwowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Natomiast istotną statystycznie różnicę na korzyść leczenia PMAB + FOLFOX-4 wykazano dla przeżycia całkowitego uwzględniającego jakość życia, tj. dla OS wolnego od toksyczności i objawów choroby (Tabela 5). Ponadto, analiza w dłuższym okresie obserwacji (tj. gdy zmarło ponad 80% chorych) wykazała przewagę PMAB + FOLFOX-4 nad FOLFOX-4 odnośnie przeżycia całkowitego (wartość p = 0,03; Tabela 5).

Tabela 5.
Przeżycie całkowite dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji

Punkt końcowy	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		HR [95% CI]	p
	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	0,72
OS*	325	23,9 mies. [20,3; 27,7]	331	19,7 mies. [17,6; 22,7]	HR = 0,88 [0,73; 1,06]	0,17
OS (aktualizacja) ^a	325	23,8 mies. [20,0; 27,7]	331	19,4 mies. [17,4; 22,6]	HR = 0,83 [0,70; 0,98]	0,03
OS QoL	325	22,4 mies.	331	18,6 mies.	bd	0,04

QoL – analiza z uwzględnieniem jakości życia; p – wartość p; *finalne wyniki badania PRIME, mediana follow-up 80 tyg. (0–201) [2]

a) Najbardziej dojrzałe dane dla OS – wystąpienie zdarzenia (zgon; OS-event) u 82% pacjentów.

4.1.3. Odpowiedź na leczenie

Obiektywną odpowiedź na leczenie (częściową lub całkowitą) uzyskało 57% pacjentów w grupie badanej oraz 48% chorych w grupie kontrolnej (Tabela 6). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie była zbliżona w obu grupach (1,8 vs 1,9 mies.), natomiast mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi była znacznie dłuższa w grupie badanej (11,1 vs 8,8 mies., Tabela 7).

Tabela 6.
Odpowiedź na leczenie dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR/RB [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Analiza podstawowa				
Całkowita odpowiedź na leczenie	0/317 (0%)	1/323 (<1%)	RB = 0,34 [0,01; 8,31]	RD = -0,003 [-0,012; 0,006]
Odsetek obiektywnych odpowiedzi	175/325 (55%)	154/323 (48%)	RB = 1,13 [0,97; 1,32]	RD = 0,06 [-0,02; 0,14]
Częściowa odpowiedź na leczenie	175/317 (55%)	153/323 (47%)	RB = 1,17 [1,001; 1,36]	NNT = 13 [7, 867]
Stabilna choroba	95/317 (30%)	117/323 (36%)	RB = 0,83 [0,66; 1,03]	RD = -0,06 [-0,14; 0,01]
Resekcje przerzutów (%)	34/325 (11%)	31/331 (9%)	RB = 1,12 [0,70; 1,77]	RD = 0,01 [-0,03; 0,06]
Progresja lub zgon n/N (%)	199/325 (61%)	215/331 (65%)	RR = 0,94 [0,84; 1,06]	RD = -0,04 [-0,11; 0,04]
Zgony	165/325 (51%)	190/331 (57%)	RR = 0,88 [0,77; 1,02]	RD = -0,07 [-0,14; 0,01]
Finalna analiza*				
Całkowita odpowiedź na leczenie	1/317 (<1%)	2/324 (<1%)	RB = 0,51 [0,02; 11,90]	RD = -0,003 [-0,02; 0,01]
Odsetek obiektywnych odpowiedzi	181/317 (57%)	154/324 (48%)	RB = 1,20 [0,99; 1,46]	RD = 0,10 [-0,01; 0,20]
Częściowa odpowiedź na leczenie	180/317 (57%)	152/324 (47%)	RB = 1,21 [0,99; 1,48]	RD = 0,10 [-0,002; 0,20]
Stabilna choroba	91/317 (29%)	117/324 (36%)	RB = 0,79 [0,59; 1,07]	RD = -0,07 [-0,17; 0,02]
Resekcje przerzutów (%)	31/325 (10%)	25/331 (8%)	RB = 1,26 [0,65; 2,45]	RD = 0,02 [-0,04; 0,08]

*finalne wyniki badania PRIME, mediana follow-up 80 tyg. (0–201) [2]
a) Wartość p dla porównania wynosi 0,02.

Tabela 7.
Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji

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

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

4.1.4. Jakość życia

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

- zdolność poruszania się,
- samoopieka,
- czynności codzienne,
- ból/dyskomfort,

- niepokój/depresja.

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

Analizę statystyczną wyników kwestionariusza EQ-5D przeprowadzono, wykorzystując mieszany model liniowy (Tabela 8) oraz wzorcowy model mieszany, który określał stopień nakładania się estymowanych różnic pomiędzy interwencjami (Tabela 9). Zakładając możliwe wystąpienie brakujących danych, we wzorcowym modelu mieszanym dokonano podziału pacjentów na dwie grupy. Pierwszą grupę stanowili pacjenci, którzy ukończyli badanie lub przegrali uczestnictwo w badaniu po 28. tygodniu (późny etap), drugą grupę stanowili pacjenci, którzy przegrali uczestnictwo w badaniu przed 28. tygodniem (wczesny etap).

Wyniki analizy jakości życia (EQ-5D HSI) w modelu liniowym nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między pacjentami leczonymi schematem PMAB + FOLFOX-4 oraz pacjentami leczonymi samym schematem FOLFOX-4. Podobne wyniki uzyskano analizując stan zdrowia (skala VAS, Tabela 8).

We wzorcowym modelu mieszanym również nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między pacjentami leczonymi PMAB + FOLFOX-4 oraz FOLFOX-4. Różnic nie zaobserwowano zarówno pod względem jakości życia, jak i odnośnie stanu zdrowia, a także w podgrupach pacjentów, którzy wcześniej zakończyli badanie oraz pacjentów, którzy później całkowicie ukończyli badanie (Tabela 9).

Tabela 8.
Jakość życia dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genu KRAS – liniowy model mieszany

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

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

Tabela 9.
Jakość życia dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji – wzorcowy model mieszany

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

4.1.5. 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%.

4.1.6. 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. Działania niepożądane związane z leczeniem (TRAE) wystąpiły w 82% przypadków osób otrzymujących PMAB + FOLFOX-4 oraz u 63% osób leczonych samym schematem FOLFOX-4.

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 10).

Tabela 10.
Działania niepożądane w stopniu 3. i 4. dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Analiza podstawowa				
AE ogółem	270/322 (84%)	227/327 (69%)	1,21 [1,11; 1,32]	NNH = 6 [4; 12]
SAE	129/322 (40%)	118/327 (36%)	1,12 [0,92; 1,36]	RD = 0,04 [-0,03; 0,12]
TRAE	264/322 (82%)	206/327 (63%)	1,30 [1,18; 1,43]	NNH = 5 [3; 8]
Zgon spowodowany SAE	16/322 (5%)	20/327 (6%)	0,81 [0,43; 1,54]	RD = -0,01 [-0,05; 0,02]

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Zgon spowodowany TR AE	4/322 (1%)	4/327 (1%)	1,02 [0,26; 4,03]	RD = 0,00 [-0,02; 0,02]
Objawy skórne	116/322 (36%)	7/327 (2%)	16,83 [7,97; 35,52]	NNH = 2 [2; 3]
Biegunka	59/322 (18%)	29/327 (9%)	2,07 [1,36; 3,14]	NNH = 10 [6; 23]
Hipokaliemia	32/322 (10%)	15/327 (5%)	2,17 [1,20; 3,92]	NNH = 18 [10; 72]
Hipomagnezemia	20/322 (6%)	1/327 (<1%)	20,31 [2,74; 150,45]	NNH = 16 [11; 31]
Zmęczenie	30/322 (9%)	10/327 (3%)	3,05 [1,51; 6,13]	NNH = 15 [10; 38]
Zapalenie błony śluzowej^a	28/322 (9%)	2/327 (<1%)	14,22 [3,42; 59,19]	NNH = 12 [8; 20]
Zanokcica^a	11/322 (3%)	0/327 (0%)	23,36 [1,38; 394,69]	NNH = 29 [18; 73]
Zatorowość płucna	9/322 (3%)	5/327 (2%)	1,83 [0,62; 5,40]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]
Neutropenia	136/322 (42%)	134/327 (41%)	1,03 [0,86; 1,24]	RD = 0,01 [-0,06; 0,09]
Gorączka neutropeniczna	8/322 (2%)	7/327 (2%)	1,16 [0,43; 3,16]	RD = 0,00 [-0,02; 0,03]
Objawy neurologiczne	52/322 (16%)	51/327 (16%)	1,04 [0,73; 1,48]	RD = 0,01 [-0,05; 0,06]
Reakcja w miejscu podania^a	2/322 (<1%)	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finalna analiza*				
AE prowadzące do przerwania terapii	61/322 (19%)	bd	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Objawy skórne	120/322 (37%)	7/327 (2%)	17,41 [6,53; 46,43]	NNH = 2 [2; 3]
Biegunka	59/322 (18%)	29/327 (9%)	2,07 [1,36; 3,14]	NNH = 10 [6; 23]
Hipokaliemia	32/322 (10%)	15/327 (5%)	2,17 [1,20; 3,92]	NNH = 18 [10; 72]
Hipomagnezemia	22/322 (7%)	1/327 (<1%)	22,34 [1,62; 308,71]	NNH = 15 [9; 35]
Zmęczenie	31/322 (10%)	10/327 (3%)	3,15 [1,26; 7,86]	NNH = 15 [8; 59]
Zapalenie błony śluzowej^a	28/322 (9%)	2/327 (<1%)	14,22 [3,42; 59,19]	NNH = 12 [8; 20]
Zanokcica^a	11/322 (3%)	0/327 (0%)	23,36 [1,38; 394,69]	NNH = 29 [18; 73]
Zatorowość płucna	9/322 (3%)	5/327 (2%)	1,83 [0,62; 5,40]	RD = 0,01 [-0,01; 0,04]
Neutropenia	137/322 (43%)	136/327 (42%)	1,02 [0,81; 1,30]	RD = 0,01 [-0,09; 0,11]
Gorączka neutropeniczna	8/322 (2%)	7/327 (2%)	1,16 [0,43; 3,16]	RD = 0,00 [-0,02; 0,03]
Objawy neurologiczne	53/322 (16%)	51/327 (16%)	1,06 [0,66; 1,68]	RD = 0,01 [-0,07; 0,08]

a) Brak AE w stopniu 4.

*finalne wyniki badania PRIME, mediana follow-up 80 tyg. (0–201) [2]

4.2. Populacja pacjentów bez mutacji genów RAS

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy dla porównania PMAB + FOLFOX-4 względem FOLFOX-4 w populacji pacjentów bez mutacji w obrębie całej rodziny genów RAS, do której należą geny KRAS i NRAS (Aneks, Tabela 28; Tabela 11).

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 niezmutowaną jak i zmutowaną formą genu KRAS). Dodatkowo w ramach analizy przedłużonej przeprowadzono analizę eksploracyjną, przeprowadzoną w momencie gdy $\geq 80\%$ pacjentów z badania PRIME zmarło, w ramach której wykluczono łącznie 7 pacjentów, u których wykazano podczas badań obecność mutacji KRAS lub NRAS.

Tabela 11.
Status genów RAS (NRAS, KRAS) oraz KRAS u pacjentów z badania PRIME [9]

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
Brak mutacji (analiza eksploracyjna)^b	253	252	505
Mutacja	272	276	548

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

b) Analiza przeprowadzona w momencie, gdy $\geq 80\%$ pacjentów z badania PRIME zmarło. Z analizy wykluczono łącznie 7 pacjentów, u których wykazano podczas badań obecność mutacji KRAS lub NRAS.

4.2.1. Progresa choroby

Dodanie PMAB do FOLFOX-4 w porównaniu z FOLFOX-4 przyczyniało się do istotnego statystycznie wydłużenia PFS zarówno w analizie pierwotnej, jak i przedłużonej analizie eksploracyjnej (Tabela 12).

Tabela 12.
Progresa w porównaniu PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genów RAS

Typ analizy	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		HR [95% CI]	p
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]		
Pierwotna	259	10,1 mies. [9,3; 12,0]	253	7,9 mies. [7,2; 9,3]	HR = 0,72 [0,58; 0,90]	0,004
Analiza eksploracyjna*	253	11,1 mies. [bd; bd]	252	8,7 mies. [bd; bd]	HR = 0,74 [0,61; 0,89]	0,0015

*Analiza przeprowadzona w momencie, gdy $\geq 80\%$ pacjentów z badania PRIME zmarło. Z analizy wykluczono łącznie 7 pacjentów, u których wykazano podczas badań obecność mutacji KRAS lub NRAS.

4.2.2. 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 jak również w analizie przedłużonej i eksploracyjnej (Tabela 13).

Tabela 13.
Przeżycie całkowite w porównaniu PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genów RAS

Typ analizy	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		HR [95% CI]	p
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]		
Pierwotna	259	26,0 mies. [21,7; 30,4]	253	20,2 mies. [17,7; 23,1]	HR = 0,78 [0,62; 0,99]	0,04
Przedłużona		25,8 mies. [21,7; 29,7]		20,2 mies. [17,6; 23,6]		
Analiza eksploracyjna*	253	26,0 mies. [bd; bd]	252	20,2 mies. [bd; bd]	HR = 0,76 [0,63; 0,92]	0,0057

*Analiza przeprowadzona w momencie, gdy $\geq 80\%$ pacjentów z badania PRIME zmarło. Z analizy wykluczono łącznie 7 pacjentów, u których wykazano podczas badań obecność mutacji KRAS lub NRAS.

4.2.3. Odpowiedź na leczenie

Obiektywną odpowiedź na leczenie (częściową lub całkowitą) uzyskało 60% pacjentów w grupie badanej oraz 47% chorych w grupie kontrolnej, a zaobserwowana różnica przekroczyła poziom istotności statystycznej. Mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi była znacznie dłuższa w grupie badanej (wartość p 0,0027; Tabela 14).

Tabela 14.
Odpowiedź na leczenie dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genów RAS*

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR/RB [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Całkowita odpowiedź na leczenie	bd/248 (<1%)	bd/248 (<1%)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Odsetek obiektywnych odpowiedzi	150/248 (60%)	115/246 (47%)	RB = 1,29 [1,04; 1,61]	NNT = 8 [4; 44]
Częściowa odpowiedź na leczenie	150/248 (60%)	114/246 (46%)	RB = 1,31 [1,05; 1,63]	NNT = 8 [4; 38]
Stabilna choroba	67/248 (27%)	92/246 (37%)	RB = 0,72 [0,51; 1,02]	RD = -0,10 [-0,21; 0,004]
Całkowite resekcje przerzutów (%)	26/253 (10%)	19/252 (8%)	RB = 1,36 [0,65; 2,86]	RD = 0,03 [-0,04; 0,09]

* Analiza eksploracyjna przeprowadzona w momencie, gdy $\geq 80\%$ pacjentów z badania PRIME zmarło. Z analizy wykluczono łącznie 7 pacjentów, u których wykazano podczas badań obecność mutacji KRAS lub NRAS.

Tabela 15.
Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genów RAS*

Punkt końcowy	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		Różnica pomiędzy grupami
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	
TTR	248	3,4 mies. [1,8; 1,9]	246	Brak oceny	p = 0,0006
DOR	248	11,8 mies. [bd; bd]	246	8,4 mies. [bd; bd]	p = 0,0027

TTR – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (*time to treatment response*); DOR – czas trwania odpowiedzi (*duration of response*);
*Analiza eksploracyjna przeprowadzona w momencie, gdy $\geq 80\%$ pacjentów z badania PRIME zmarło. Z analizy wykluczono łącznie 7 pacjentów, u których wykazano podczas badań obecność mutacji KRAS lub NRAS.

4.2.4. Jakość życia

Dane dotyczące jakości życia u pacjentów z dzikim typem genów RAS z badania PRIME przedstawiono w publikacji Siena 2016a. Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza EuroQoL 5D (EQ-5D). Kwestionariusz podzielony jest na dwie części, pierwsza dotyczy jakości życia i składa się z oceny pięciu obszarów życia (EQ-5D HSI):

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

Drugim komponentem kwestionariusza jest ogólny stan zdrowia pacjenta (ang. *overall health rating*, OHR) oceniany za pomocą wizualnej skali analogowej (EQ-5D VAS).

Określano różnice w jakości życia między początkiem badania PRIME, a momentem progresji choroby lub zaprzestaniem terapii I linii. Analizę przeprowadzono za pomocą kowariancji ANCOVA. Przedstawiono również mieszany model liniowy. Minimalnie istotna różnica (ang. *minimally important difference*) w przedstawionej analizie wynosiła 0,08 dla komponentu HSI oraz 7 dla komponentu VAS.

Dodanie PMAB do FOLFOX-4 nie wiązało się z pogorszeniem jakości życia pacjentów. Wyniki analizy z zastosowaniem liniowego modelu mieszanego nie wykazały statystycznie istotnych różnic w zakresie jakości życia ocenianej kwestionariuszem EQ-5D pomiędzy badanymi grupami zarówno w komponentcie HSI jak i VAS (Tabela 16).

Tabela 16.
Zmiana jakości życia dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genu RAS* – liniowy model mieszany

Skala	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		Różnica [95% CI]	p
	N	LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]		
EQ-5D HSI	232	-0,005 [-0,027; 0,017]	224	0,006 [-0,022; 0,034]	-0,011 [-0,042; 0,020]	0,50
Niepokój / przygnębienie	232	-0,117 [-0,167; -0,066]	224	-0,115 [-0,181; -0,049]	-0,001 [-0,075; 0,073]	0,98
Zdolność poruszania się	232	0,123 [0,076; 0,171]	224	0,145 [0,086; 0,204]	-0,0214 [-0,083; 0,041]	0,50
Ból / dyskomfort	232	-0,009 [-0,059; 0,042]	224	-0,037 [-0,103; 0,028]	0,029 [-0,044; 0,102]	0,44
Samoopieka	232	0,098 [0,059; 0,137]	224	0,055 [0,006; 0,103]	0,0431 [-0,008; 0,094]	0,10
Czynności codzienne	232	0,078 [0,023; 0,132]	224	0,015 [-0,056; 0,086]	0,062 [-0,017; 0,142]	0,12
EQ-5D VAS	232	-0,906 [-2,773; 0,960]	224	0,734 [-1,674; 3,142]	-1,640 [-4,257; 0,976]	0,22

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

4.2.5. Bezpieczeństwo

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX+4 odnośnie AE ogółem oraz SAE ogółem. Z kolei odsetek pacjentów doświadczających SAE prowadzących do zaprzestania stosowania terapii był istotnie statystycznie większy w grupie PMAB + FOLFOX-4 (RR = 1,59 [1,11; 2,26]; NNH = 10 [6; 41], Tabela 17).

PMAB jest terapią o typowym dla tego rodzaju leków profilu bezpieczeństwa, dlatego u pacjentów otrzymujących ten preparat częściej niż w grupie FOLFOX-4 występowały zdarzenia niepożądane obejmujące skórę pacjentów, będące farmakologicznym efektem działania inhibitorów receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR; Tabela 18).

Tabela 17.

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

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
AE ogółem	256/256 (100%)	248/250 (99%)	1,01 [0,99 ^a ; 1,02]	RD = 0,01 [-0,01; 0,02]
Najgorszy stopień 3	146/256 (57%)	124/250 (50%)	1,15 [0,98; 1,35]	RD = 0,07 [-0,01; 0,16]
Najgorszy stopień 4	71/256 (28%)	51/250 (20%)	1,36 [0,99; 1,86]	RD = 0,07 [-0,001; 0,15]
Najgorszy stopień 5	14/256 (5%)	16/250 (6%)	0,85 [0,43; 1,71]	RD = -0,01 [-0,05; 0,03]
SAE ogółem	110/256 (43%)	92/250 (37%)	1,17 [0,94; 1,45]	RD = 0,06 [-0,02; 0,15]
SAE prowadzące do zaprzestania stosowania leku	65/256 (25%)	40/250 (16%)	1,59 [1,11; 2,26]	NNH = 10 [6; 41]

a) 0,9945.

Tabela 18.

Najczęstsze działania niepożądane związane ze skórą (*skin toxicities*) dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genów z rodziny RAS

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
Wysypka	139/253 (56%)	20/252 (8%)	6,92 [3,91; 12,26]	NNH = 2 [1; 2]
Trądzikowe zapalenie skóry	85/253 (34%)	0/252 (0%)	170,33 [4,44; 6528,66]	NNH = 2 [2; 3]
Świąd	64/253 (34%)	11/252 (5%)	5,80 [2,58; 13,01]	NNH = 4 [3; 7]
Suchość skóry	56/253 (22%)	13/252 (5%)	4,29 [2,01; 9,17]	NNH = 5 [4; 10]
Rumień	42/253 (17%)	9/252 (4%)	4,65 [1,86; 11,64]	NNH = 7 [5; 15]
Pęknięcia skóry	42/253 (17%)	1/252 (<1%)	41,83 [3,12; 561,11]	NNH = 6 [4; 9]
Trądzik	37/253 (15%)	1/252 (<1%)	36,85 [2,74; 496,35]	NNH = 7 [4; 11]
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	27/253 (11%)	7/252 (3%)	3,84 [1,32; 11,18]	NNH = 12 [7; 44]

Występujące u ≥5% pacjentów w którejkolwiek z badanych grup

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

Na podstawie wyników badania PRIME przeprowadzono ocenę skuteczności PMAB + FOLFOX-4 względem FOLFOX-4 w zależności od statusu genów z rodziny RAS (tj. KRAS i NRAS) oraz genu BRAF (Aneks, Tabela 28).

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

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

- PFS (w analizie pierwotnej) w przypadku:
 - braku mutacji w KRAS (ekson 2),
 - braku mutacji RAS,
 - braku mutacji genów RAS i BRAF,
- OS (w analizie pierwotnej) w przypadku:
 - braku mutacji RAS,
 - braku mutacji genów RAS i BRAF,
- OS (w analizie przedłużonej) w przypadku:
 - braku mutacji w KRAS (ekson 2),
 - braku mutacji RAS,
 - braku mutacji genów RAS i BRAF (Tabela 19).

Tabela 19.
Skuteczność PMAB + FOLFOX-4 względem FOLFOX-4 w zależności od obecności mutacji w genach RAS i BRAF

Populacja	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		HR [95%CI]
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	
PFS (analiza pierwotna)					
Brak mutacji w KRAS (ekson 2)	325	9,6 mies. [9,2; 11,1]	331	8,0 mies. [7,5; 9,3]	0,80 [0,66; 0,97]
Brak mutacji RAS	259	10,1 mies. [9,3; 12,0]	253	7,9 mies. [7,2; 9,3]	0,72 [0,58; 0,90]
Brak mutacji RAS i BRAF	228	10,8 mies. [9,4; 12,4]	218	9,2 mies. [7,4; 9,6]	0,68 [0,54; 0,87]
Mutacja KRAS (ekson 2)	221	7,3 mies. [6,3; 8,0]	219	8,8 mies. [7,7; 9,4]	1,29 [1,04; 1,62]
Mutacje RAS	272	7,3 mies. [6,3; 7,9]	276	8,7 mies. [7,6; 9,4]	1,31 [1,07; 1,60]
Mutacja BRAF lub RAS	296	7,3 mies. [6,3; 7,7]	305	8,0 mies. [7,5; 9,0]	1,24 [1,02; 1,49]
Brak mutacji KRAS (ekson 2), inne mutacje RAS	51	7,3 mies. [5,3; 9,2]	57	8,0 mies. [6,4; 11,3]	1,28 [0,79; 2,07]
Brak mutacji KRAS (ekson 2), inne mutacje RAS lub BRAF	75	6,7 mies. [5,3; 8,2]	86	7,3 mies. [5,7; 8,0]	1,05 [0,73; 1,52]
Brak mutacji RAS, mutacja BRAF	24	6,1 mies. [3,7; 10,7]	29	5,4 mies. [3,3; 6,2]	0,58 [0,29; 1,15]

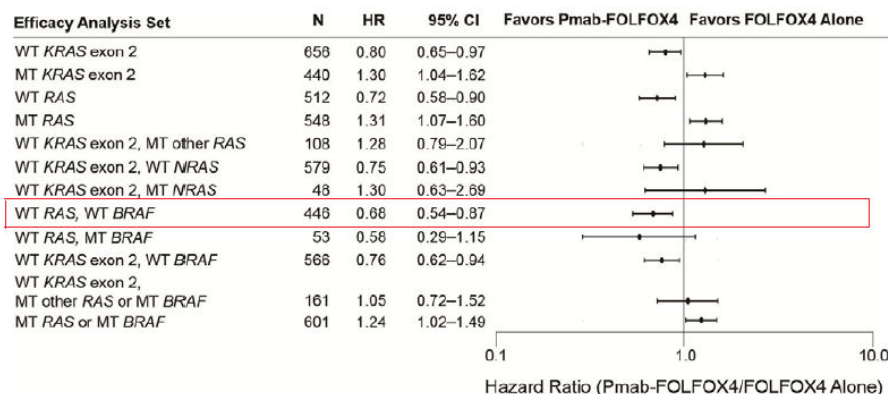
Populacja	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		HR [95%CI]
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	
OS (analiza pierwotna)					
Brak mutacji KRAS (ekson 2)	325	23,9 mies. [20,3; 28,3]	331	19,7 mies. [17,6; 22,6]	0,83 [0,67; 1,02]
Brak mutacji RAS	259	26,0 mies. [21,7; 30,4]	253	20,2 mies. [17,7; 23,1]	0,78 [0,62; 0,99]
Brak mutacji RAS i BRAF	228	28,3 mies. [23,7; nie oszacowano]	218	20,9 mies. [18,4; 23,8]	0,74 [0,57; 0,96]
Mutacja KRAS (ekson 2)	221	15,5 mies. [13,1; 17,6]	219	19,3 mies. [16,5; 21,8]	1,24 [0,98; 1,57]
Mutacje RAS	272	15,6 mies. [13,4; 17,9]	276	19,2 mies. [16,7; 21,8]	1,25 [1,02; 1,55]
Mutacja BRAF lub RAS	296	15,3 mies. [12,7; 17,6]	305	18,0 mies. [15,9; 20,8]	1,21 [0,99; 1,47]
Brak mutacji KRAS (ekson 2), inne mutacje RAS	51	17,1 mies. [10,8; 19,4]	57	18,3 mies. [13,0; 23,2]	1,29 [0,79; 2,10]
Brak mutacji RAS, mutacja BRAF	24	10,5 mies. [6,4; 18,9]	29	9,2 mies. [8,0; 15,7]	0,90 [0,46; 1,76]
Brak mutacji KRAS (ekson 2), inne mutacje RAS lub BRAF	75	14,5 mies. [10,4; 18,5]	86	15,8 mies. [11,9; 18,8]	1,14 [0,78; 1,66]
OS (analiza przedłużona)					
Brak mutacji KRAS (ekson 2)	325	23,8 mies. [20,0; 27,7]	331	19,4 mies. [17,4; 22,6]	0,83 [0,70; 0,98]
Brak mutacji RAS	259	25,8 mies. [21,7; 29,7]	253	20,2 mies. [17,6; 23,6]	0,77 [0,64; 0,94]
Brak mutacji RAS i BRAF	228	27,7 mies. [23,8; 31,1]	218	20,9 mies. [18,2; 24,6]	0,74 [0,60; 0,91]
Mutacja KRAS (ekson 2)	221	15,5 mies. [13,1; 17,6]	219	19,2 mies. [16,2; 21,5]	1,16 [0,94; 1,41]
Mutacje RAS	272	15,5 mies. [13,4; 17,9]	276	18,7 mies. [16,5; 21,5]	1,21 [1,01; 1,45]
Brak mutacji KRAS (ekson 2), inne mutacje RAS	51	17,1 mies. [10,8; 19,4]	57	17,8 mies. [13,0; 23,2]	1,39 [0,91; 2,13]
Mutacja BRAF	24	10,5 mies. [6,4; 18,9]	29	9,2 mies. [8,0; 15,7]	0,92 [0,50; 1,67]

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

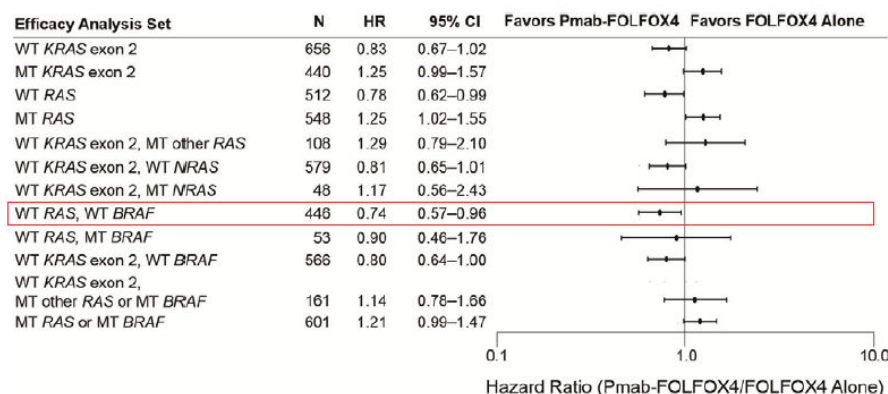
Rysunek 2.

Skuteczność PMAB + FOLFOX-4 względem FOLFOX-4 w zależności od obecności mutacji w genach RAS i BRAF – analiza pierwotna dla PFS i OS

A. Progression-free Survival



B. Overall Survival



4.3.1. Analiza w podgrupach odnośnie do stopnia sprawności ECOG

Autorzy badania PRIME przeprowadzili ponadto analizę post-hoc dla PFS i OS wśród pacjentów bez mutacji RAS i BRAF w podgrupach wyodrębnionych ze względu na stopień sprawności według ECOG:

- ECOG 0–1: 210 (95%) leczonych PMAB + FOLFOX-4 i 201 (93%) leczonych FOLFOX-4,
- ECOG 2: 12 (5%) leczonych PMAB + FOLFOX-4 oraz 15 (7%) leczonych FOLFOX-4. [23]

Wykazano, że w subpopulacji pacjentów w lepszym stanie ogólnym (ECOG 0–1) dodanie PMAB do FOLFOX-4 w porównaniu z FOLFOX-4 przyczyniało się do istotnego statystycznie wydłużenia PFS (12,3 mies. vs 7,9 mies.; HR = 0,69 [0,56; 0,86]; $p < 0,001$, Tabela 20), podczas gdy u chorych w gorszym stanie ogólnym (ECOG 2) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami (6,4 mies. vs 7,6 mies.; HR = 0,94 [0,38; 2,31]; $p = 0,891$, Tabela 20). Ponadto, w subpopulacji pacjentów w lepszym stanie ogólnym (ECOG 0–1) dodanie PMAB do FOLFOX-4 w porównaniu z FOLFOX-4 przyczyniało się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego (29,7 mies. vs 23,1 mies.; HR = 0,71 [0,57; 0,88]; $p = 0,0022$, Tabela 20), podczas gdy u chorych w gorszym stanie ogólnym (ECOG 2) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami (7,6 mies. vs 8,9 mies.; HR = 0,95 [0,41; 2,21]; $p = 0,904$, Tabela 20).

Tabela 20.

Progresja oraz przeżycie całkowite w porównaniu PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genów RAS i BRAF w podziale ze względu na stopień sprawności ECOG

Typ analizy	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		HR [95% CI]	p
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]		
PFS						
ECOG 0-1	210	12,3 mies. [10,0; 14,5]	201	9,3 mies. [7,7; 10,6]	HR = 0,69 [0,56; 0,86]	<0,001
ECOG 2	12	6,4 mies. [2,7; 14,6]	15	7,6 mies. [3,7; 11,1]	HR = 0,94 [0,38; 2,31]	0,891
OS						
ECOG 0-1	210	29,7 mies. [25,2; 32,7]	201	23,1 mies. [19,1; 26,0]	HR = 0,71 [0,57; 0,88]	0,0022
ECOG 2	12	7,6 mies. [4,6; 28,7]	15	8,9 mies. [5,3; 13,0]	HR = 0,95 [0,41; 2,21]	0,904

5. WYNIKI ANALIZY EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ

W ramach przeszukania systematycznego nie odnaleziono badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej obejmujących dane odnośnie do efektywności rzeczywistej PMAB + FOLFOX.

6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

6.1. Komunikaty i alerty

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

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

Panitumumab

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

- z 8 sierpnia 2013 roku, dotyczący istotności potwierdzenia statusu genów z rodziny RAS przed rozpoczęciem stosowania produktu Vectibix®. W komunikacie tym firma Amgen informuje, że stosowanie panitumumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na oksaliplatinie jest przeciwwskazane u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami z mutacją genu RAS (eksyony 2, 3, 4 w KRAS i NRAS) oraz z nieznanym statusem tego genu. [38]
- z 27 czerwca 2012 roku, dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego Vectibix® (panitumumab) a występowaniem zagrażających życiu i śmiertelnych powikłań w postaci ciężkich reakcji skórnych, w tym martwiczego zapalenia powięzi. Podczas stosowania PMAB często raportowano występowanie reakcji skórnych w 3. stopniu nasilenia, obserwowano również 5 przypadków (w tym 3 śmiertelne) martwiczego zapalenia powięzi. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji skórnych zaleca się monitorowanie stanu pacjenta oraz podjęcie odpowiedniego leczenia; należy również rozważyć czasowe odstawienie lub przerwanie terapii PMAB. [39]
- 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. [40, 41]
- z 2011 roku, dotyczący istotności potwierdzenia statusu genu KRAS przed rozpoczęciem stosowania produktu PMAB. W komunikacie tym firma Amgen informuje, że stosowanie panitumumabu 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. [42]

- 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. [43]

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

- zmiany populacji docelowej na pacjentów z potwierdzonym dzikim typem genów z rodziny RAS,
- dodaniu przeciwwskazania do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX u pacjentów ze zmutowanym genem RAS,
- dodaniu ostrzeżeń o interakcjach leków. [44]

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

- w 2015 roku, które zawierały ostrzeżenie o możliwości zwiększonej progresji nowotworu, wzroście śmiertelności lub braku korzyści podczas stosowania produktu Vectibix® u pacjentów z mCRC z mutacją genów RAS (KRAS i NRAS): w 2 eksonie (kodon 12 i 13), 3 eksonie (kodon 59 i 61) oraz 4 eksonie (kodon 117 i 146). Dodano również informację o możliwości wystąpienia immunogenności (powstawania przeciwciał przeciwko PMAB) w monoterapii, [45]
- w 2014 roku, które zawierały ostrzeżenie o możliwości wystąpienia reakcji skórnych, tkanki podskórnej oraz zagrażającej życiu, śmiertelnej i bolesnej chorobie błony śluzowej, [45]
- w 2013 roku, które zawierały ostrzeżenia o możliwości wystąpienia reakcji skórnych i objawów toksyczności tkanek miękkich, [46]
- w 2009 roku, które zawierały informację, że po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów występowały działania niepożądane w postaci obrzęku naczynioruchowego. [46]

Oksaliplatyna

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

- w 2016 roku, która zawierała ostrzeżenia o możliwości wystąpienia ciężkiej neutropenii powodującej sepsę, stwardnienie rozsiane i wstrząs septyczny (w tym skutki śmiertelne.) u pacjentów stosujących produkt leczniczy Eloxatin® (oksaliplatyna) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluorouracylu i leukoworynie. Dodano również informację o możliwości wystąpienia toksyczności układu sercowo-naczyniowego (w tym wydłużenie odstępu QT, zaburzenie rytmu komorowego) lub rabdomiolizy i konieczności przerwania terapii u pacjentów stosujących produkt leczniczy Eloxatin®. [47]
- w 2015 roku, która zawierała informację o występowaniu zdarzeń niepożądanych takich jak infekcje (wstrząs septyczny w tym skutki śmiertelne) oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (rabdomioliza, w tym skutki śmiertelne). [48]
- w 2013 roku, która zawierała informację o występowaniu działań niepożądanych u pacjentów stosujących produkt leczniczy Eloxatin® (oksaliplatyna) w postaci reakcji nadwrażliwości lub nadwrażliwości w tym skurcz krtani. [48]
- w 2012 roku, która zawierała ostrzeżenia o możliwości wystąpienia reakcji alergicznych i konieczności przerwania terapii oraz możliwości wystąpienia zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS*).[47]
- w 2011 roku, która zawierała ostrzeżenie o możliwości wystąpienia reakcji alergicznych i RPLS, jak również informację o zastosowaniu u pacjentów z nieprawidłowym funkcjonowaniem nerek.[48]
- w 2009 roku, która zawierała informacje o działaniach niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Eloxatin® (oksaliplatyna) po wprowadzeniu produktu na rynek, do których należą śródmiąższowa choroba płuc (raportowano przypadki śmiertelne) oraz przejściowa utrata wzroku (odwracalna po zaprzestaniu terapii). [49]

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

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

W poniższym rozdziale zaprezentowano dane dotyczące bezpieczeństwa PMAB zawarte w ChPL dla preparatu Vectibix® (panitumumab). [50]

Należy unikać podawania leku Vectibix® w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą irynotekan, 5-FU (w bolusie) i leukoworynę (schemat IFL) ze względu na zwiększoną częstość występowania biegunek o ciężkiej postaci. Nie należy podawać PMAB w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz chemioterapią, ze względu na zwiększoną liczbę objawów toksyczności i zgonów. [50]

Przeciwwskazane jest podawanie leku Vectibix® w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatinę (schemat FOLFOX) u pacjentów z mCRC z mutacją genów RAS lub o nieznanym statusie tego genu, ze względu na krótszy czas przeżycia bez progresji choroby oraz krótszy czas przeżycia całkowitego. [50]

Poniżej zawarto analizę danych dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych dla PMAB i przyjmujących lek Vectibix® zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z chemioterapią (2588 pacjentów, Tabela 21). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcje skórne (93% chorych). U pacjentów przyjmujących lek Vectibix® w skojarzeniu z chemioterapią najczęściej występowały reakcje skórne oraz takie objawy toksyczności jak hipomagnezemia, biegunka i zapalenie jamy ustnej w porównaniu z pacjentami stosującymi PMAB w monoterapii. Te działania niepożądane rzadko prowadziły do przerwania terapii PMAB lub chemioterapii. [50]

Tabela 21.
Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych [16]

Zaburzenia	Działania niepożądane				
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do 1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do 1/1000)	Częstość nieznana ^a
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zanokcica	Wysypka krostkowa, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie mieszków włosowych, zakażenie miejscowe	Zakażenie oka, zakażenie powieki	x	x
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Leukopenia	x	x	x
Zaburzenia układu immunologicznego	x	Nadwrażliwość	x	Reakcja anafilaktyczna	x
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia, jadłowstręt, hipomagnezemia	Hipokalcemia, odwodnienie, hiperglikemia, hipofosfatemia	x	x	x
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Niepokój	x	x	x
Zaburzenia układu nerwowego	x	Zawroty, ból głowy	x	x	x
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek	Zapalenie powiek, wzrost rzęs, nasilone łzawienie, przekrwienie gałki ocznej, zespół suchego oka, świąd oka, podrażnienie oka	Podrażnienie powiek, zapalenie rogówki	Wrzodziejące zapalenie rogówki	x
Zaburzenia serca	x	Częstoskurcz	Sinica	x	x
Zaburzenia naczyniowe	x	Zakrzepica żył głębokich, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry twarzy	x	x	x
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, kaszel	Zator tętnicy płucnej, krwawienie z nosa	Skurcz oskrzeli, suchość błony śluzowej nosa	x	Śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, wymioty, ból w jamie brzusznej,	Krwawienia z odbytu, suchość u ustach, niestrawność, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie warg,	Popękane usta	x	x

Zaburzenia	Działania niepożądane				
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbędnie często (≥1/1000 do 1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do 1/1000)	Częstość nieznana ^a
	zapalenie jamy ustnej, zaparcia	choroba refleksowa przełyku			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka ^b , rumień, świąd, suchość skóry, pęknięcia skóry, trądzik, łysienie	Zespół dłoniowo-podeszwy, owrzodzenie skóry, strup, nadmierne owłosienie, łamliwość paznokci, zaburzenia w obrębie paznokci	Obrzęk naczynioruchowy, hirsutyzm, wrastające paznokcie, oddzielenie się płytki paznokciowej	Martwica skóry	x
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Ból kończyn	x	x	x
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, gorączka, osłabienie, zapalenie błony śluzowej, obrzęk obwodowy	Ból w klatce piersiowej, ból, dreszcze	Reakcje związane z infuzją	x	x
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	Zmniejszenie stężenia magnezu we krwi	x	x	x

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

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

Reakcje skórne i objawy toksyczności tkanek miękkich

We wszystkich prowadzonych badaniach klinicznych, 93% pacjentów zgłaszało reakcje skórne po podaniu PMAB zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z chemioterapią. Reakcje te są farmakologicznym efektem działania inhibitorów receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów reakcji skórnej wynosiła 10 dni, a mediana czasu do ustąpienia objawów po ostatniej dawce PMAB wynosiła 28 dni. Do zdarzeń niepożądanych należały głównie wysypka i trądzikopodobne zapalenie skóry (nasilenie łagodne do umiarkowanego). Wysypki skórne dotyczyły głównie twarzy oraz górnej części klatki piersiowej i pleców. U 34% pacjentów stosujących PMAB w skojarzeniu z chemioterapią, zgłaszane reakcje były klasyfikowane jako ciężkie (stopnia 3. według skali NCI-CTC), a u <1% jako zagrażające życiu (stopnia 4. według skali NCI-CTC). W badaniach klinicznych obserwowano powikłania ciężkich reakcji skórnych objawiające się jako zakażenia, w tym posocznicza i martwicze zapalenie powięzi oraz ropnie miejscowe wymagające nacięcia i drenażu. W niektórych przypadkach powikłania te klasyfikowano także jako zagrażające życiu i kończyły się one zgonem. Przypadki wystąpienia martwicy skóry, zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka były zgłaszane po wprowadzeniu leku na rynek. W przypadku wystąpienia toksyczności skórnej lub tkanek miękkich, związanej z ciężkimi lub zagrażającymi życiu powikłaniami, zalecane jest przerwanie lub wstrzymanie podawania leku. [50]

Powikłania płucne

W przypadku pacjentów z rozpoznaniem lub obecnym w wywiadzie śródmiąższowym zapaleniem płuc lub zwłóknieniem płuc zaleca się dokładne rozważenie korzyści wynikających z terapii lekiem Vectibix® i ryzyka wystąpienia powikłań płucnych. Przypadki śródmiąższowej choroby płuc, w tym również

śmiertelnej, były zgłaszane głównie w populacji japońskiej. Zaleca się natychmiastowe przerwanie terapii lekiem Vectibix® w momencie wystąpienia lub nasilenia objawów płucnych do czasu ich zdiagnozowania. W przypadku stwierdzenia choroby śródmiąższowej płuc preparat należy na stałe odstawić. [50]

Zaburzenia gospodarki elektrolitowej

U niektórych pacjentów zaobserwowano stopniowy spadek poziomu magnezu w surowicy krwi, prowadzący do ciężkiej hipomagnezemii (4. stopień). Towarzyszyła jej hipokalcemia i oba te zjawiska powinny być monitorowane okresowo wśród pacjentów aż do 8 tygodni po zakończeniu leczenia. Innym zaburzeniem gospodarki elektrolitowej jest hipokaliemia. [50]

Reakcje związane z infuzją

Podczas badań klinicznych reakcje związane z infuzją (występujące do 24 godzin) zgłaszano u 4% pacjentów, natomiast u <1% były to reakcje ciężkie (3. i 4. stopnia). Po wprowadzeniu leku na rynek również zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z infuzją, w tym sporadycznie spowodowanych nimi zgonów. Obserwowano pojawianie się reakcji nadwrażliwości występującej powyżej 24 godzin od infuzji, w tym jeden przypadek obrzęku naczynioruchowego zakończony zgonem. [50]

Zaburzenia żołądka i jelit oraz ostra niewydolność nerek

Z reguły biegunka u pacjentów leczonych produktem Vectibix® miała łagodny lub umiarkowany przebieg, jednakże jej ciężki przebieg (3. i 4. stopień) obserwowano u 17% pacjentów przyjmujących PMAB w skojarzeniu z chemioterapią i u 2% pacjentów przyjmujących jedynie PMAB. Obserwowano ostrą niewydolność nerek u pacjentów, u których wystąpiła ciężka biegunka i odwodnienie. [50]

Toksyczny wpływ na oko

Obserwowano rzadkie przypadki ciężkiego zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki. Jeśli w przypadku pojawienia się objawów wskazujących na zapalenie rogówki taka diagnoza zostanie potwierdzona, podawanie PMAB powinno zostać przerwane lub zaprzestane. Należy dokładnie przeprowadzić wywiad z pacjentem, ponieważ używanie soczewek kontaktowych także stanowi czynnik ryzyka wystąpienia zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki. U 0,2% – 0,7% pacjentów włączonych do badań klinicznych zaobserwowano wystąpienie innych niż ciężkie przypadków zapalenia rogówki. [50]

Pacjenci ze sprawnością stopnia 2 w skali ECOG

U pacjentów ze stopniem sprawności 2 w skali ECOG zaleca się ocenę stosunku korzyści do ryzyka. Dodatni wynik oceny stosunku korzyści do ryzyka nie został udokumentowany w tej grupie pacjentów. [50]

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano różnic związanych z bezpieczeństwem stosowania i skutecznością produktu Vectibix® w monoterapii u pacjentów >65 lat. W grupie tej zgłaszano jednak więcej ciężkich działań niepożądanych po zastosowaniu PMAB w skojarzeniu z chemioterapią niż w przypadku samej chemioterapii (odpowiednio 52% i 37% dla FOLFOX i 45% i 37% dla FOLFIRI). [50]

7. WNIOSKI

Panitumumab stosowany w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX-4 jest skutecznym lekiem w terapii I linii mCRC u dorosłych pacjentów z brakiem mutacji w genach RAS (KRAS i NRAS) i BRAF.

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

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

Analizy przeprowadzone w populacji docelowej tj. wśród chorych z brakiem zarówno mutacji genów RAS jak i BRAF wykazały istotny statystycznie wpływ PMAB na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby jak i przeżycia całkowitego pacjentów, punktu o istotnym znaczeniu klinicznym. Ponadto analiza w podgrupach w zależności od stopnia sprawności ECOG wykazała, że dodanie PMAB do terapii FOLFOX-4 przyczyniało się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego u chorych z lepszym stopniem sprawności (ECOG 0–1), podczas gdy u chorych z gorszym stopniem sprawności (ECOG 2) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, przy tendencji na korzyść schematu FOLFOX-4 zarówno odnośnie do PFS jak i OS.

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

Panitumumab jest lekiem, który ma profil bezpieczeństwa typowy dla terapii anty-EGFR. U pacjentów otrzymujących ten preparat częściej niż w grupie FOLFOX-4 występowały zdarzenia niepożądane obejmujące skórę pacjentów, będące farmakologicznym efektem działania inhibitorów receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).

8. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 2 opracowania wtórne, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 w I linii leczenia raka jelita grubego z przerzutami w populacji pacjentów bez mutacji w genie KRAS lub bez mutacji w genach RAS. Żaden z odnalezionych dokumentów nie obejmował jednak populacji docelowej tj. chorych z brakiem obecności mutacji w genach RAS oraz genie BRAF. Zestawienie odnalezionych prac oraz ich ocenę w skali AMSTAR przedstawiono poniżej (Tabela 22).

Tabela 22.
Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych

Autor	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania) / rodzaj analizy	Porównywane interwencje	Liczba badań (liczba pacjentów)	Główne wnioski	AMSTAR
Amuamuta 2013 [51]	Systematyczny przegląd badań RCT dotyczących stosowania przeciwciał anty-EGFR (cetuksymab i PMAB) w leczeniu mCRC.	PubMed, Medline, Google (od 2001) Analiza jakościowa	CET i PMAB ± CTH	6 (1760 ^a)	PMAB i CET zapewniają znaczącą korzyść w leczeniu mCRC zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z chemioterapią.	3/11
Kirstein 2014 [52]	Ocena skuteczności stosowania PMAB w leczeniu mCRC ^b	German Institute of Medical Documentation and Information: AMED, BIOSIS Previews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, DAHTA-Database, Database of Abstracts of Reviews of Effects, EMBASE, HTA Database, MEDLINE, NHS Economic Evaluation Database, SciSearch, SOMED (2000-2014)/ Przegląd systematyczny	PMAB + FOLFOX w I linii leczenia vs FOLFOX	8 badań ^b : w tym 2 RCT dla I linii oraz 4 RCT dla ≥II linii leczenia	Skojarzenie PMAB ze schematem FOLFOX w sposób znamieny statystycznie wydłuża PFS i OS w I linii leczenia mCRC u pacjentów z dzikim typem genu KRAS w porównaniu z samym schematem FOLFOX. PMAB istotnie statystycznie wpływa na poprawę OS u pacjentów z dzikim typem genów z rodziny RAS, poprawa ta jest zdecydowanie wyższa niż w przypadku pacjentów z dzikim genem KRAS	8/11

5 pkt. przegląd o niskiej jakości, ≥5 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, ≥9 pkt. przegląd o wysokiej jakości

a) Liczebność pacjentów podano dla 5 badań.

b) W ramach przeglądu systematycznego ujęto badania dotyczące porównania interwencji: PMAB + FOLFIRI w II linii leczenia, PMAB w monoterapii vs BSC, BEV + FU/LV, CET + FOLFIRI w leczeniu mCRC. jednakże ze względu na przedmiot niniejszej analizy nie zostały szerzej opisane.

9. OGRANICZENIA

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

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

10. DYSKUSJA

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

PMAB jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2, które wykazuje duże powinowactwo do ludzkiego białka EGFR. Wskutek przywiązania PMAB do EGFR wzrost komórek nabłonkowych zostaje zahamowany. [53] Istnieją doniesienia wykazujące, że odpowiedź kliniczna na stosowanie leczenia PMAB (przeciwciałem anti-EGFR) jest taka sama wśród osób z wysoką ekspresją oraz wśród osób z brakiem ekspresji EGFR na powierzchni guza. EGFR nie jest więc czynnikiem predykcyjnym do wprowadzania terapii PMAB. [54–56]. Badania kliniczne panitumumabu w skojarzeniu z chemioterapią były prowadzone u chorych niezależnie od ekspresji EGFR. Przyczyny braku związku między ekspresją EGFR a odpowiedzią na leczenie anti-EGFR nie zostało jak dotąd poznane. [54–56] Stosowanie PMAB nie powinno być zatem ograniczane do pacjentów z ekspresją EGFR, ponieważ może on skutecznie działać niezależnie od ekspresji EGFR.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [37] analizę poprzedzono systematycznym przeglądem literatury, co pozwoliło na identyfikację jednego badania RCT (PRIME), porównującego PMAB w skojarzeniu z FOLFOX-4 względem samego schematu FOLFOX-4 w I linii leczenia mCRC. Do badania PRIME rekrutowano pacjentów niezależnie od statusu genu KRAS. Badanie na obecność mutacji w tym genie przeprowadzono po randomizacji (u 7,4% osób status genu KRAS był nieznany i nie zostali oni włączeni do dalszej analizy), przy czym analiza ze względu na status KRAS była zaplanowana *a priori*. Ponadto przeprowadzono także analizy w zależności od obecności lub braku mutacji RAS oraz BRAF.

W analizie klinicznej opartej na wynikach badania PRIME wykazano, że w populacji bez mutacji w genie KRAS dodanie PMAB wydłużyła medianę PFS z 8,0 mies. w przypadku stosowania schematu FOLFOX-4 do 9,6 mies. podczas podawania PMAB w skojarzeniu ze schematem FOLFOX-4 (HR = 0,80; p = 0,02). Ponadto w grupie leczonej PMAB wyższy był odsetek pacjentów uzyskujących częściową odpowiedź na leczenie. PFS oraz odpowiedź na leczenie należą do zastępczych punktów końcowych (tzw. surogaty), jednakże istnieje dobrze udokumentowany związek pomiędzy poprawą PFS, odpowiedzią na leczenie a poprawą przeżycia całkowitego. [57–60]

W analizie pierwotnej w populacji KRAS bez mutacji (w momencie zgonu >50% pacjentów) mediana przeżycia całkowitego była wyższa w ramieniu PMAB w porównaniu z grupą kontrolną (23,9 mies. vs 19,7 mies.), przy czym różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej, co

jednak może być związane z kilkoma czynnikami zakłócającymi. Pierwszy z nich dotyczy różnic w schematach leczenia stosowanych w II linii leczenia, tj. po progresji choroby. W grupie PMAB odsetek pacjentów otrzymujących terapię anti-EGFR wynosił zaledwie 8%, podczas gdy w ramieniu kontrolnym ponad 17%. Należy przy tym zwrócić uwagę, że o ile powyższy czynnik nie wpływa na PFS i odpowiedź na leczenie, o tyle w sposób znaczący może oddziaływać na długość przeżycia całkowitego. Drugim czynnikiem, który może tłumaczyć brak istotnych statystycznie różnic odnośnie przeżycia całkowitego pomiędzy PMAB + FOLFOX-4 a FOLFOX-4 w populacji KRAS w analizie pierwotnej, jest zbyt krótki okres obserwacji. Analiza uzupełniająca przeprowadzona w dłuższym horyzoncie czasowym (w momencie zgonu >80% chorych) wykazała istotną statystycznie przewagę PMAB + FOLFOX-4 względem FOLFOX-4 odnośnie przeżycia całkowitego zarówno w populacji z bez mutacji KRAS, jak również w populacji bez mutacji RAS.

Zdefiniowana prospektywnie, a przeprowadzona retrospektywnie analiza badania PRIME wskazała na nie tylko heterogenność populacji z rakiem jelita grubego z przerzutami, ale również wykazała, że korzyści ze stosowania PMAB wyrażone zarówno czasem do progresji, jak i całkowitym przeżyciem odnoszą pacjenci, u których nie stwierdza się mutacji w żadnym z genów w rodziny RAS, a także pacjenci, u których nie występują mutacje w genach RAS jak i genie BRAF. Analiza przeprowadzona w populacji z genami w RAS bez mutacji, także w populacji bez mutacji RAS i BRAF wykazała istotną statystycznie korzyść z dodania PMAB do FOLFOX-4 zarówno pod względem PFS, jak również przeżycia całkowitego. Należy przy tym zauważyć, że największe korzyści ze stosowania PMAB odnieśli pacjenci z brakiem mutacji w genach RAS i genie BRAF.

Badanie PRIME, dzięki zróżnicowanej pod względem genotypu próby docelowej, pozwoliło nie tylko na wykazanie skuteczności stosowania PMAB w I linii leczenia mCRC, ale także na wyodrębnienie subpopulacji odnoszących największe korzyści z leczenia PMAB, a także podgrup, u których stosowanie tej formy terapii jest przeciwwskazane. Okazało się bowiem, że dodanie PMAB do FOLFOX-4 u pacjentów z mutacją w obrębie genów z rodziny RAS (tj. KRAS lub NRAS) prowadziło do istotnego statystycznie skrócenia PFS i OS. [9] W konsekwencji doprowadziło to do zmiany wskazania rejestracyjnego dla PMAB, które aktualnie obejmuje wyłącznie pacjentów genami z rodziny RAS bez mutacji, [53] a nie jak to wcześniej było, tylko formą genu KRAS bez mutacji. [61]

Istotnym czynnikiem wpływającym na uzyskanie korzyści klinicznej, oprócz nieobecności mutacji w genach z rodziny RAS, jest również ogólny stan sprawności. W analizie warstwowej wykazano bowiem, że w podgrupie 411 pacjentów z dzikim typem genów RAS i BRAF oraz dobrym stanem sprawności (ECOG 0-1) mediana PFS w grupie PMAB + FOLFOX-4 była znamienne wyższa niż w ramieniu kontrolnym (12,3 vs 9,3 mies.; $p < 0,001$), a różnica pomiędzy grupami osiągała wyższe wartości niż wśród ogółu pacjentów z dzikim typem genów RAS i BRAF (10,1 vs 7,9 mies.; $p = 0,004$). Jednocześnie w subpopulacji liczącej 27 pacjentów bez mutacji w obrębie genów RAS i genu BRAF oraz w gorszym stanie sprawności ogólnej (ECOG = 2) nie wykazano istotnej statystycznie poprawy po dodaniu PMAB do schematu FOLFOX-4, z tendencją na korzyść schematu FOLFOX-4 (6,4 vs 7,6 mies.; $p = 0,891$). Analogiczne zależności obserwowano w analizie dotyczącej przeżycia całkowitego.

Uzyskane wyniki w podgrupach sugerują, że zastosowanie bardziej intensywnego schematu (PMAB + FOLFOX-4) u pacjentów w gorszym stanie ogólnym nie przynosi zamierzonych efektów, prawdopodobnie na skutek gorszej tolerancji terapii. Analiza regresji przeprowadzona w ramach badania Sargent 2009 obejmująca 8 RCT oceniających skuteczność chemioterapii u chorych z mCRC wykazała, że w porównaniu z pacjentami w dobrym stanie ogólnym (ECOG 0–1) chorzy o niższym stopniu sprawności (ECOG 2) istotnie statystycznie częściej doświadczali nudności ($p < 0,0001$) oraz wymiotów ($p < 0,006$) w stopniach od 3. do 5. [62] Jednocześnie warto podkreślić, że pacjenci otrzymujący chemioterapię wskazują nudności i wymioty jako jeden z najmniej preferowanych stanów zdrowia, tuż przed śmiercią, a za takimi stanami klinicznymi, jak biegunka czy gorączka neutropeniczna. [63] Uciążliwe nudności i wymioty wywołane chemioterapią mogą stanowić przyczynę przerwania stosowanej terapii. [64] Gorszy stopień sprawności ogólnej może zatem wiązać się z ryzykiem obniżonej tolerancji terapii lub wręcz z ryzykiem jej przerwania.

Panitumumab jest lekiem, który ma typowy dla terapii anty-EGFR profil bezpieczeństwa. [4, 65] Najczęstszym działaniem niepożądanym, typowym dla PMAB, są reakcje skórne, których ryzyko było znamienne statystycznie wyższe w grupie PMAB (36% vs 2%, RR = 16,83, wartość $p < 0,0001$). Zgodnie z aktualną praktyką medyczną, reakcje skórne wywołane stosowaniem PMAB są skutecznie leczone. [66] Należy jednak też wspomnieć, iż prawdopodobnie wystąpienie zmian skórnych pozytywnie koreluje ze skutecznością leczenia anty-EGFR. [67]

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

Podsumowując, PMAB dodany do schematu FOLFOX-4 w porównaniu z samym schematem FOLFOX-4 wykazuje wysoką skuteczność kliniczną w populacji pacjentów z mCRC bez mutacji w obrębie genów RAS i genu BRAF.

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

Tabela 23.

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

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 5.1, 14.1 APD rozdz. 6	Str. 18–20, 65–67 APD str. 44–62
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	APD rozdz. 2	APD str. 8–26
2. opis technologii opcjonalnych	APD rozdz. 6	APD str. 44–62
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 2, 5.1, 14.1	Str. 12–17, 18–20, 65–67
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2	Str. 12–13
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 8	Str. 47–48
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
6. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 2.2	Str. 12–13
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 2.2 APD rozdz. 6	Str. 12–13 APD str. 44–62
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
8. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 2.2, 4	Str. 12–13, 24–37
9. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3	Str. 18–23
10. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Rozdz. 14.1	str. 65–67
11. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1	Str. 20, Rys. 1
12. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 3.2, 14.2	Str. 20–23, 69–71
13. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 4	Str. 24–37
14. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 6.1	Str. 39–41
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy	Nie dotyczy

APD – analiza problemu decyzyjnego [1]

12. BIBLIOGRAFIA

1. [REDACTED]
2. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Smakal M, i in. (2014) Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 25(7):1346–1355.
3. Douillard J-Y, Siena S, Peeters M, Koukakis R, Terwey J-H, Tabernero J. (2015) Impact of early tumour shrinkage and resection on outcomes in patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *Eur. J. Cancer* 51(10):1231–1242.
4. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, i in. (2010) 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. *J. Clin. Oncol.* 28(31):4697–4705.
5. Bennett L, Zhao Z, Barber B, Zhou X, Peeters M, Zhang J, Xu F, Wiezorek J, Douillard J-Y. (2011) Health-related quality of life in patients with metastatic colorectal cancer treated with panitumumab in first- or second-line treatment. *Br. J. Cancer* 105(10):1495–1502.
6. Bennett L, Zhao Z, Barber B, Zhou X, Peeters M, Zhang J, Xu F, Wiezorek J, Douillard J. 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):.
7. Burkes R, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Barugel ME, Humblet Y, Cunningham D, Xu F, Krishnan K, Douillard JY. (2011) 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* 47:S420.
8. Boeckx N, Koukakis R, Op de Beeck K, Rolfo C, Van Camp G, Siena S, Tabernero J, Douillard J-Y, André T, Peeters M. (2017) Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies. *Ann. Oncol.*
9. Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, i in. (2013) Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine* 369(11):1023–1034.
10. Douillard J-Y, Siena S, Tabernero J, Burkes R. Overall Survival (OS) Analysis From PRIME: Randomized Phase 3 Study of Panitumumab (pmab) With FOLFOX4 for 1st-line Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). ASCO; 2013.
11. Douillard J, Siena S, Tabernero J, Burkes RL, Barugel ME, Humblet Y, Cunningham D, Xu F, Zhao Z, Sidhu R. (2012) 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* 30(4 Suppl 531):531.
12. 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. .
13. Douillard J, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes RL, Barugel ME, Humblet Y, Cunningham D, Xu F, Krishnan K. (2011) Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for first-line metastatic colorectal cancer (mCRC). *J. Clin. Oncol.* 29: 2011 (suppl; abstr 3510[^])(suppl; abstr 3510[^]):.
14. Douillard J, Cassidy J, Rivera F, Kocakova I, Rogowski W, Canon JR, Yanez EP, Xu F, Gansert L. (2010) 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* 28(15 suppl3528):3528.
15. Douillard J, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Cunningham D, Wolf M, Gansert J. (2010) Randomized phase 3 study of panitumumab (PMAB) with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as first line treatment (Tx) for metastatic colorectal cancer (MCR): PRIME TRIAL. *Annals of Oncology* 21(6S.):
16. Douillard J, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel ME, Humblet Y, Cunningham D, Wolf M, Gansert JL. (2009) 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. Dostęp: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/1359-6349/PIIS1359634909720397.pdf>.
17. Kohne C., Rivera F, Taieb J, Siena S, Peeters M, Koukakis R, Demonty G, Douillard JY. (2016) Survival outcomes in patients with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC) classified by Kohne

- prognostic category and BRAF mutation status: retrospective analysis of the PRIME study. Abstract PD-026. *Annals of oncology* 27(Suppl2):iv111.
18. Koukakis R, Gatta F, Hechmati G, Siena S. (2016) Skin toxicity and quality of life during treatment with panitumumab for RAS wild-type metastatic colorectal carcinoma: results from three randomised clinical trials. *Qual Life Res* 25(10):2645–2656.
 19. Oliner KS, Douillard J-Y, Siena S, Tabernero J, Burkes R. 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.
 20. Oliner K, Douillard JY, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocakova I, Ruff P, Blasinska Morawiec M, Smakal M, i in. (2013) Evaluation of KRAS, NRAS, and braf mutations in prime: Panitumumab with FOLFOX4 as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCRC). abstract O 0031. *Annals of Oncology* 24(Suppl. 4):iv23.
 21. Oliner K, Douillard JY, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Rong A, Sidhu R, Patterson S. (2013) Tumor genetic analysis of PRIME: KRAS, NRAS, and BRAF mutations as predictive biomarkers in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving first-line treatment with panitumumab (pmab) + FOLFOX4. Abstract 2275. *European Journal of Cancer* 49:S520–S521.
 22. Peeters M, Douillard JY, Van Cutsem E, Siena S, Zhang K, Williams RT, Wiezorek J. (2012) 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*. 30(15):3581.
 23. Marc Peeters, Salvatore Siena, Josep Tabernero, Jean-Yves Douillard, Reija Koukakis, Jan- Henrik Terwey, Roger Sidhu. Survival outcomes in the PRIME study for patients with RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer, by baseline Eastern Cooperative Oncology Group performance status. Abstract ID: 3557. *ASCO Annual Meeting*; 2014.
 24. Siena S, Tabernero J, Bodoky G, Cunningham D, Rivera F, Ruff P, Canon JL, Koukakis R, Demonty G, Hechmati G, Douillard J-Y. (2016) Quality of life during first-line FOLFOX4±panitumumab in RAS wild-type metastatic colorectal carcinoma: results from a randomised controlled trial. *ESMO Open* 1(2.):
 25. Siena S, Tabernero J, Bodoky G, Cunningham D, Rivera F, Ruff P, Canon J-L, Koukakis R, Demonty G, Douillard JY. Retrospective analysis of quality of life and early tumour shrinkage during first-line FOLFOX4 +/- panitumumab in RAS wild-type metastatic colorectal carcinoma. Abstract PD 024. *Annals of Oncology* 27(Supplement 2):iv110–iv111.
 26. S. Siena JYD. (2011) 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* 47.:
 27. Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes RL, Barugel ME, Humblet Y, Cunningham D, Xu F, Krishnan K, Douillard J. (2011) 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). *J. Clin. Oncol.* 29: 2011 (suppl; abstr 3567^)(suppl; abstr 3567^):
 28. Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M. (2011) Efficacy and safety by eastern cooperative oncology group (ECOG) performance status (PS) in patients receiving panitumumab (pmab) with FOLFOX4 as 1st-line treatment for wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC). 22(Suppl.5):v24.
 29. Siena S, Douillard J, Tabernero J, Cassidy J, Burkes R, Barugel ME, Humblet Y, Cunningham D, Wolf M, Gansert J. (2010) 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* 21(Sup 1.):
 30. Siena S, Tabernero JM, Burkes RL, Cassidy J, Cunningham D, Barugel ME, Humblet Y, McPhie C, Douillard J. (2008) 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* 26(15 suppl 4034):4034.
 31. Siena S, Tabernero J, Bodoky G, Cunningham D, Rivera F, Ruff P, Re Canon J., Koukakis R, Terwey J., Douillard JY. (2015) Quality of life (QoL) during first-line treatment with FOLFOX4 with or without panitumumab (pmab) in RAS wild-type (WT) metastatic colorectal carcinoma (mCRC).. Abstract 693. *Journal of clinical oncology*. 2015;33: 33(Suppl.3.):
 32. Siena S, Tabernero J, Bodoky G, Cunningham D, Rivera F, Ruff P, Canon J-L, Koukakis R, Terwey J., Douillard JY. Quality of life during first-line FOLFOX4 with or without panitumumab in RAS wild-type metastatic colorectal carcinoma. *Gastrointestinal Cancers Symposium*; 2015; San Francisco, CA. .
 33. Taieb J, Peeters M, Siena S, Rivera F, Koukakis R, Demonty G, Douillard JY. (2016) Importance of tumour symptoms and extent of disease on efficacy of first-line FOLFOX4 +/- panitumumab (pmab) in patients (pts) with RAS wild-type (WT)/BRAF WT metastatic colorectal cancer (mCRC) in the PRIME study. *Annals of Oncology* 27(6):149–206.

34. Wang J, Zhao Z, Barber B, Sherill B, Braun S, Sidhu R, Gallagher M, Douillard J. (2012) 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.
35. Wang J, Dong J, Hechmati G, Rong A, Maglinte G, Barber B, Douillard JY. 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 Abstract 537. *Gastrointestinal Cancers Symposium*; 2015; San Francisco, CA. .
36. Wang J, Hechmati G, Dong J, Maglinte GA, Barber B, Douillard J-Y. (2016) Q-TWiST analysis of panitumumab plus FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone in patients with previously untreated wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *Curr Med Res Opin* 32(3):459–465.
37. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (21.6.2017).
38. AMGEN. (2013) 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). Archive. Dostęp: <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20141205150130/http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/drugsafetymessage/con309648.pdf> (12.6.2017).
39. AMGEN. (2012) Direct Healthcare Professional Communication on the association of panitumumab (Vectibix®) with life-threatening and fatal infectious complications of severe skin reactions including necrotising fasciitis. Archive. Dostęp: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con175480.pdf> (12.6.2017).
40. AMGEN. (2011) Bezpośredni komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) a występowaniem zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki. Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/DHCP_final_2011_05_11.pdf.
41. AMGEN. (2011) Direct Healthcare Professional Communication on the association of Vectibix (panitumumab) with keratitis and ulcerative keratitis. Archive. Dostęp: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con120203.pdf> (12.6.2017).
42. AMGEN. (2011) Bezpośredni komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący istotności potwierdzenia statusu genu KRAS przed rozpoczęciem stosowania produktu Vectibix. Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/dhcp_letter_pl_November.pdf.
43. AMGEN. (2010) Direct Healthcare Professional Communication on Serious Hypersensitivity Including Anaphylaxis and Angioedema. Archive. Dostęp: <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20141205150130/http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con081755.pdf> (12.6.2017).
44. EMA. (2013) Opinions on safety variations /PSURs. EMA/CHMP/240801 /201. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/07/WC500145389.pdf.
45. FDA. (2015) Safety Information - Vectibix (Panitumumab) Injection for Intravenous Infusion. WebContent, Dostęp: <https://wayback.archive-it.org/7993/20161023083508/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm319207.htm> (9.6.2017).
46. FDA. (2013) Safety Information - Vectibix (panitumumab). Archive. WebContent, Dostęp: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170112173557/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm165410.htm> (12.6.2017).
47. FDA. (2016) Safety Information - Oxaliplatin (Oxaliplatin) for Injection. WebContent, Dostęp: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170112171911/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm316345.htm> (9.6.2017).
48. FDA. (2015) Safety Information - Eloxatin (oxaliplatin) for intravenous use. WebContent, Dostęp: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170406125223/https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm287508.htm> (12.6.2017).
49. FDA. (2009) Drug Safety Labeling Changes - Eloxatin (oxaliplatin) concentrate for solution for intravenous use March 2009. Archive. WebContent, Dostęp: <https://wayback.archive-it.org/7993/20161023085909/http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm133529.htm> (12.6.2017).
50. EMA. ChPL Vectibix (Panitumumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf (12.6.2017).
51. Amuamuta A, Seifu D. (2013) Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibodies in Metastatic Colorectal Cancer Biotherapy: A Systematic Review. *Academic Journal of Cancer Research* 6(1):21–28.

52. Kirstein MM, Lange A, Prenzler A, Manns MP, Kubicka S, Vogel A. (2014) Targeted therapies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and assessment of currently available data. *Oncologist* 19(11):1156–1168.
53. EMA. EMA: ChPL Vectibix (Panitumumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf.
54. Hecht JR, Mitchell E, Neubauer MA, Burris HA, Swanson P, Lopez T, Buchanan G, Reiner M, Gansert J, Berlin J. (2010) Lack of Correlation between Epidermal Growth Factor Receptor Status and Response to Panitumumab Monotherapy in Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 16(7):2205–2213.
55. Stintzing S, Heinemann V, Jung A, Moosmann N, Hiddemann W, Kirchner T. (2009) The Treatment of Colorectal Carcinoma With Monoclonal Antibodies. *Dtsch Arztebl Int* 106(12):202–206.
56. Wyrwicz L, Nowecki Z. (2010) Panitumumab i hamowanie sygnalizacji osi receptora naskórkowego czynnika wzrostu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 6(6):290–300.
57. Buyse M, Burzykowski T, Carroll K, Michiels S, Sargent DJ, Miller LL, Elfring GL, Pignon J-P, Piedbois P. (2007) Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 25(33):5218–5224.
58. Giessen C, Laubender RP, Ankerst DP, Stintzing S, Modest DP, Mansmann U, Heinemann V. (2013) Progression-free survival as a surrogate endpoint for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 50 randomized first-line trials. *Clin. Cancer Res.* 19(1):225–235.
59. Sidhu R, Rong A, Dahlberg S. (2013) Evaluation of progression-free survival as a surrogate endpoint for survival in chemotherapy and targeted agent metastatic colorectal cancer trials. *Clin. Cancer Res.* 19(5):969–976.
60. Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, Siu LL. (2007) Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 25(29):4562–4568.
61. URPL ChPL Vectibix (Panitumumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf.
62. Sargent DJ, Kohne CH, Sanoff HK, Bot BM, Seymour MT, de Gramont A, Porschen R, Saltz LB, Rougier P, Tournigand C, Douillard J-Y, Stephens RJ, Grothey A, Goldberg RM. (2009) Pooled Safety and Efficacy Analysis Examining the Effect of Performance Status on Outcomes in Nine First-Line Treatment Trials Using Individual Data From Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 27(12):1948–1955.
63. Sun CC, Bodurka DC, Weaver CB, Rasu R, Wolf JK, Bevers MW, Smith JA, Wharton JT, Rubenstein EB. (2005) Rankings and symptom assessments of side effects from chemotherapy: insights from experienced patients with ovarian cancer. *Support Care Cancer* 13(4):219–227.
64. Hawkins R, Grunberg S. (2009) Chemotherapy-induced nausea and vomiting: challenges and opportunities for improved patient outcomes. *Clin J Oncol Nurs* 13(1):54–64.
65. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, André T, Chan E, Lordick F, Punt CJA, Strickland AH, Wilson G, Ciuleanu T-E, Roman L, Van Cutsem E, i in. (2010) Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 28(31):4706–4713.
66. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, Shearer H, Iannotti N, Xu F, Yassine M. (2010) Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 28(8):1351–1357.
67. Petrelli F, Borgonovo K, Barni S. (2013) The predictive role of skin rash with cetuximab and panitumumab in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis of published trials. *Target Oncol* 8(3):173–181.
68. Study of I Line FOLFOX + Panitumumab vs 5FU + Panitumumab in RAS and BRAF wt metastatic colorectal cancer elderly patients (PANDA) [NCT02904031]. ClinicalTrials.gov, Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02904031?term=panitumumab+and+FOLFOX&rank=5> (13.6.2017).
69. Panitumumab-based maintenance in patients with RAS wild-type, metastatic colorectal cancer (Valentino) (Valentino) [NCT02476045]. ClinicalTrials.gov, Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02476045?term=panitumumab+and+FOLFOX&rank=6> (13.6.2017).
70. Observational study on the QoL of RAS wild-type mCRC patients receiving anti-EGFR MABs + FOLFOX -1st line (SILQ) [NCT02624895]. ClinicalTrials.gov, Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02624895?term=panitumumab+and+FOLFOX&rank=15> (13.6.2017).
71. An open-label, randomized, controlled, multi-center, Phase II trial comparing Panitumumab versus Bevacizumab in combination with oxaliplatin - 5 FU (FOLFOX) first-line treatment according Ras Wild Type status for patients with metastatic unresectable colorectal cancer (mCRC). [EduraCT 2014-000543-33]. Clinical Trials Register, Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000543-33/BE> (13.6.2017).

72. Treatment strategies in colorectal cancer patients with initially unresectable liver-only metastases [NCT02162563]. ClinicalTrials.gov, Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02162563?term=panitumumab+and+FOLFOX&rank=12> (13.6.2017).
73. Treatment strategies in colorectal cancer patients with initially irresectable liver-only metastases. CAIRO5 a randomized phase 3 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) [EduraCT 2013-005435-24]. ClinicalTrials Register, Dostęp: <file:///C:/Users/kkaluza/AppData/Roaming/Mozilla/Firefox/Profiles/z0z6jffz.default/zotero/storage/WCV5V4JS/NL.html> (13.6.2017).
74. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R, Patterson SD, Chang DD. (2008) Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 26(10):1626–1634.
75. Argiles G, Dienstmann R, Elez E, Tabernero J. (2012) Panitumumab: a summary of clinical development in colorectal cancer and future directions. *Future Oncol* 8(4):373–389.
76. Ba-Sang D-Z, Long Z-W, Teng H, Zhao X-P, Qiu J, Li M-S. (2016) A network meta-analysis on the efficacy of sixteen targeted drugs in combination with chemotherapy for treatment of advanced/metastatic colorectal cancer. *Oncotarget* 7(51):84468–84479.
77. Chakravarty A, Sridhara R. (2008) Use of progression-free survival as a surrogate marker in oncology trials: some regulatory issues. *Stat Methods Med Res* 17(5):515–518.
78. Chan DL, Pavlakis N, Shapiro J, Price TJ, Karapetis CS, Tebbutt NC, Segelov E. (2015) Does the Chemotherapy Backbone Impact on the Efficacy of Targeted Agents in Metastatic Colorectal Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *PLoS ONE* 10(8):e0135599.
79. Chibaudel B, Bonnetain F, Shi Q, Buyse M, Tournigand C, Sargent DJ, Allegra CJ, Goldberg RM, de Gramont A. (2011) Alternative end points to evaluate a therapeutic strategy in advanced colorectal cancer: evaluation of progression-free survival, duration of disease control, and time to failure of strategy—an Aide et Recherche en Cancerologie Digestive Group Study. *J. Clin. Oncol.* 29(31):4199–4204.
80. Chibaudel B, Bonnetain F, Tournigand C, Bengrine-Lefevre L, Teixeira L, Artru P, Desramé J, Larsen AK, André T, Louvet C, de Gramont A. (2011) Simplified prognostic model in patients with oxaliplatin-based or irinotecan-based first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a GERCOR study. *Oncologist* 16(9):1228–1238.
81. Cui D, Cao D, Yang Y. (2014) Effect of BRAF V600E mutation on tumor response of anti-EGFR monoclonal antibodies for first-line metastatic colorectal cancer treatment: a meta-analysis of randomized studies. *PubMed Health*.
82. Cunningham D, Sirohi B, Pluzanska A, Utracka-Hutka B, Zaluski J, Glynne-Jones R, Koralewski P, Bridgewater J, Mainwaring P, Wasan H, Wang J-Y, Szczylik C, Clingan P, Chan RTT, Tabah-Fisch I, i in. (2009) Two different first-line 5-fluorouracil regimens with or without oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 20(2):244–250.
83. Díaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, Massutí B, Sastre J, Chaves M, Abad A, Carrato A, Queralt B, Reina JJ, Maurel J, González-Flores E, Aparicio J, Rivera F, Losa F, i in. (2007) Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J. Clin. Oncol.* 25(27):4224–4230.
84. Doi T, Ohtsu A, Tahara M, Tamura T, Shirao K, Yamada Y, Otani S, Yang B-B, Ohkura M, Ohtsu T. (2009) Safety and pharmacokinetics of panitumumab in Japanese patients with advanced solid tumors. *Int. J. Clin. Oncol.* 14(4):307–314.
85. Douillard J, Siena S, Davison C, Braun S, Sidhu R. (2013) Benefit of adding panitumumab to folfox 4 in patients with KRAS/NRAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (MCR): A number-needed-to-treat (NNT) analysis. Abstract PCN20. *Value in health*. 16:A395.
86. D'Silva AJ, Dotan E, Kloth D., Beck A, Cohen S j., Denlinger CS. (2012) Use of anti-EGFR agents among elderly patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology* 30(Suppl.4):657.
87. Efficace F, Bottomley A, Vanvoorden V, Blazebly JM. (2004) Methodological issues in assessing health-related quality of life of colorectal cancer patients in randomised controlled trials. *Eur. J. Cancer* 40(2):187–197.
88. Fakih MG. (2011) Making sense of anti-EGFR plus oxaliplatin-based therapy in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Future Oncol* 7(2):223–226.
89. Fawcett J, Sjoquist KM, Padbury R, Christophi C, Tebbutt NC, et al. (2012) ATTACHE: A phase III, multicenter, randomized comparison of chemotherapy given prior to and post surgical resection versus chemotherapy given post surgical resection for hepatic metastases from colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology: ASCO Annual Meeting Proceedings*. 30(15S):TPS3643.
90. Fedyanin M, Polyanskaya E, Sekhina O, Tryakin A, Tjulandin S. (2016) A population study of correlation between the treatment rate for monoclonal antibodies (Mabs) and mortality rate in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) in Russia. *Annals of Oncology* 29(Suppl.2.):
91. Fuloria J. (2012) Safety profiles of current antiangiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. *Oncotargets Ther* 5:133–142.

92. Fukazawa A, Uno A, Iino I, Suzuki A, Jindou O, Inaba K, Matsumoto K, Ochiai H, Suzuki S. (2016) Effectiveness and safety of molecular targeted therapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)* 31:209.
93. Gill S, Berry S, Biagi J, Butts C, Buyse M, Chen E, Jonker D, Märginean C, Samson B, Stewart J, Thirlwell M, Wong R, Maroun JA. (2011) Progression-free survival as a primary endpoint in clinical trials of metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol* 18 Suppl 2:S5–S10.
94. Giusti RM, Shastri KA, Cohen MH, Keegan P, Pazdur R. (2007) FDA drug approval summary: panitumumab (Vectibix). *Oncologist* 12(5):577–583.
95. Giusti RM, Cohen MH, Keegan P, Pazdur R. (2009) FDA review of a panitumumab (Vectibix) clinical trial for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 14(3):284–290.
96. Goldberg RM. (2002) N9741: a phase III study comparing irinotecan to oxaliplatin-containing regimens in advanced colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2(2):81.
97. Grude F, Ramee JF, Guivarch L, Douillard J, Rochard S, Dupuis O, Grollier C, Veronique G, Leynia P. (2012) Efficacy and safety of panitumumab in mCRC patients: A post-AMM OMIT study. Abstract 608. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30: 30(Suppl 4):608.
98. Hebbar M, Chibaudel B, Andre T, Mineur L, Smith D, Louvet C, Dutel JL, Ychou M, Legoux J-L, Mabro M, Auby D, et al. (2012) FOLFOX4 (12 cycles) versus sequential dose-dense FOLFOX7 (6 cycles) followed by FOLFIRI (6 cycles) in patients with initially resectable metastatic colorectal cancer: A GERCOR randomized phase III study (MIROX). *Journal of Clinical Oncology: ASCO Annual Meeting Proceedings*. 30(15):3506.
99. Hebart H, Tessen H, Linde H, Koukakis R, Rieth A, Hellebrand E, Reichert D. (2015) Panitumumab as first and second line combination therapy of patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): Interim results of the first community-based, observational study. Abstract V684. *Oncology Research and Treatment* 38:206.
100. Hebart H, Tessen HW, Linde H, Koukakis R, Rieth A, Hellebrand E, Reichert D. (2016) A first community-based, observational study on panitumumab as 1st and 2nd line combination therapy of metastatic colorectal cancer (mCRC) in RAS wildtype patients. Abstract ID0159. *Oncology Research and Treatment* 39:73.
101. Heervä E, Lavonius M, Jaakkola P, Minn H, Ristamäki R. (2017) Overall Survival and Metastasis Resections in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Using Electronic Medical Records. *J Gastrointest Cancer*.
102. Herbertson RA, Karapetis C, Price T, Tebbutt N, Pavlakis N. Epidermal growth factor receptor (EGF-R) inhibitors for metastatic colorectal cancer The Cochrane Collaboration, Rebecca A Herbertson (red). *Cochrane Database of Systematic Reviews* Chichester, UK 2008.
103. Hong DS, Patel JC, Wheeler J, Naing A, Garrido-Laguna I, Falchook G, Fu S, Tsimberidou AM, Kopetz S, Win S, Kurzrock R. (2012) Outcomes in 144 Patients With Colorectal Cancer Treated in a Phase I Clinic: The MD Anderson Cancer Center Experience. *Clinical Colorectal Cancer* 11(4):297–303.
104. Ibrahim EM, Abouelkhair KM. (2011) Clinical outcome of panitumumab for metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS status: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Med. Oncol.* 28 Suppl 1:S310–317.
105. Kalofonos HP, Aravantinos G, Kosmidis P, Papakostas P, Economopoulos T, Dimopoulos M, Skarlos D, Bamias A, Pectasides D, Chalkidou S, Karina M, Koutras A, Samantas E, Bacoyiannis C, Samelis GF, i in. (2005) Irinotecan or oxaliplatin combined with leucovorin and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a multicenter, randomized, phase II study. *Ann Oncol* 16(6):869–877.
106. Kalofonos HP, Papakostas P, Makatsoris T, Papamichael D, Vourli G, Xanthakis I, Aravantinos G, Papadimitriou C, Pentheroudakis G, Varthalitis I, Samelis G, Syrigos KN, Xiros N, Stavropoulos M, Kosmidis P, i in. (2010) Irinotecan/fluorouracil/leucovorin or the same regimen followed by oxaliplatin/fluorouracil/leucovorin in metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res.* 30(10):4325–4333.
107. Kawazoe A, Shitara K, Fukuoka S, Kuboki Y, Bando H, Okamoto W, Kojima T, Fuse N, Yamanaka T, Doi T, Ohtsu A, Yoshino T. (2015) A retrospective observational study of clinicopathological features of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 15:258.
108. Köhne C-H, Hofheinz R, Mineur L, Letocha H, Greil R, Thaler J, Fernebro E, Gamelin E, Decosta L, Karthaus M. (2012) First-line panitumumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 138(1):65–72.
109. Kumachev A, Yan M, Berry S, Ko Y-J, Martinez MCR, Shah K, Chan KKW. (2015) A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Biologic Agents in the First Line Setting for Advanced Colorectal Cancer. *PLoS ONE* 10(10):e0140187.
110. Lopez-Gomez M, Merino M, Casado E. (2012) Long-Term Treatment of Metastatic Colorectal Cancer with Panitumumab. *Clin Med Insights Oncol* 6:125–135.
111. Lopez Lopez C, Novas Vidal P, Gutierrez Sanz L, Garicano Goldaraz F, et al. (2011) Panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC)? single center experience. *European Journal of Cancer* 47(Suppl. 1):S429.
112. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, Schirripa M, Lonardi S, Vaccaro V, Cuppone F, Giannarelli D, Zagonel V, Cognetti F, Tortora G, Falcone A, Bria E. (2012) 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* 118(6):1523–1532.
113. Louvet C, de Gramont A, Tournigand C, Artru P, Maindrault-Goebel F, Krulik M. (2001) Correlation between progression free survival and response rate in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 91(11):2033–2038.
 114. Lubner SJ, Loconte NK, Holen KD, Schelman W, Thomas JP, Jumonville A, Eickhoff JC, Seo S, Mulkerin DL. (2010) A phase II study of oxaliplatin, 5-fluorouracil, leucovorin, and high-dose capecitabine in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 9(3):157–161.
 115. Massuti B, Gomez A, Sastre J, Tabernero JM, Chaves M, Carrato A, Abad A, Aparicio J, Diaz-Rubio E, Aranda E. (2006) Randomized phase III trial of the TTD Group comparing capecitabine and oxaliplatin (XELOX) vs. oxaliplatin and 5-fluorouracil in continuous infusion (FUFOX) as first line treatment in advanced or metastatic colorectal cancer (CRC). *Journal of Clinical Oncology: ASCO Annual Meeting Proceedings*. 24(18S):3580.
 116. Maurel J, Garcia-Albenitz X, Mendez Mendez M, Martin-Richard M, Pericay C, Vera R. (2011) PULSE: An open-label, phase II study assessing double positivity (phospho-insulin-growth factor receptor-1 [pIGF-IR] and matrilysin [MMP7]) expression as a predictive marker of resistance in previously untreated metastatic colorectal cancer (mCRC) wild-type KRAS patients (pts) treated with panitumumab plus mFOLFOX6-A GEMCAD study. Abstract TPS164. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29: 29(suppl15.):
 117. Mayrbäurl B, Giesinger JM, Burgstaller S, Piringer G, Holzner B, Thaler J. (2016) Quality of life across chemotherapy lines in patients with advanced colorectal cancer: a prospective single-center observational study. *Support Care Cancer* 24(2):667–674.
 118. Nie F, Shen J, Tong JL, Xu XT, Zhu MM, Ran ZH. (2009) Meta-analysis: the efficacy and safety of monoclonal antibody targeted to epidermal growth factor receptor in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *J Dig Dis* 10(4):247–257.
 119. Niedersuess-Beke D, Schiffinger M, Mader R. (2015) Economic impact of biomarker-based anti EGFR therapies in metastatic colorectal cancer in Austria. *Annals of Oncology* 26(Suppl.4):iv68.
 120. Odom D, Barber B, Bennett L, Peeters M, Zhao Z, Kaye J, Wolf M, Wiezorek J. (2011) Health-related quality of life and colorectal cancer-specific symptoms in patients with chemotherapy-refractory metastatic disease treated with panitumumab. *Int J Colorectal Dis* 26(2):173–181.
 121. Oliner K, Peeters M, Siena S, Van Cutsem E, Huang J, Humblet Y, Van Laethem J-L, Andre T, Wiezorek J, Patterson SD. (2011) Evaluation of gene mutations beyond KRAS as predictive biomarkers of response to panitumumab in a randomized, phase III monotherapy study of metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology: ASCO Annual Meeting Proceedings*. 29(15):3530.
 122. Peeters M, Siena S, Van Cutsem E, Sobrero A, Hendlisz A, Cascinu S, Kalofonos H, Devercelli G, Wolf M, Amado RG. (2009) Association of progression-free survival, overall survival, and patient-reported outcomes by skin toxicity and KRAS status in patients receiving panitumumab monotherapy. *Cancer* 115(7):1544–1554.
 123. Peeters M, Oliner KS, Parker A, Huang J, Humblet Y, et al. (2010) Evaluation of gene mutations beyond KRAS as predictive biomarkers of response to panitumumab in a randomized, phase III monotherapy study of metastatic colorectal cancer (mCRC). *Annals of Oncology* 21(Supplement 6):vi24.
 124. Peeters M, Douillard JY, Van Cutsem E, Siena S, Zhang K, Williams R, Wiezorek J. (2011) Evaluation of Individual Codon 12 and 13 Mutant (MT) KRAS Alleles as Prognostic and Predictive Biomarkers of Response to Panitumumab (pmab) in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). *European Journal of Cancer* 47:16.
 125. Peeters M, Douillard JY, Van Cutsem E, Siena S, Zhang K, Williams RC, Wiezorek J. (2012) 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*. 30(4):383.
 126. Peeters M, Cohn A, Köhne C-H, Douillard J-Y. (2012) Panitumumab in combination with cytotoxic chemotherapy for the treatment of metastatic colorectal carcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 11(1):14–23.
 127. Peeters M, Douillard J, Siena S, Price T, Tabernero J, Sidhu R, Braun S, Davison C. Impact of post-progression anti-vascular endothelial growth factor-containing therapy on survival in patients with metastatic colorectal cancer: Data from the PRIME study. *European journal of cancer* 49:S17.
 128. Peeters M, Tabernero J, Douillard J, Siena S, Davison C, Braun S, Sidhu R, Ohrling K. (2013) Resection rates and survival in patients with wild-type KRAS/NRAS metastatic colorectal cancer and liver metastases: Data from the PRIME study. *European journal of cancer* 49:S17–S18.
 129. Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, Barni S. (2012) Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann. Oncol.* 23(7):1672–1679.
 130. Petrelli F, Barni S, Anti-EGFR agents for liver metastases. (2012) Resectability and outcome with anti-EGFR agents in patients with KRAS wild-type colorectal liver-limited metastases: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 27(8):997–1004.
 131. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. (2011) Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 26(7):823–833.

132. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, Di Bartolomeo M, Borgonovo K, Maggi C, Cabiddu M, Iacovelli R, Bossi I, Lonati V, Ghilardi M, de Braud F, Barni S. (2015) Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur. J. Cancer* 51(5):587–594.
133. Pietrantonio F, Cremolini C, Petrelli F, Di Bartolomeo M, Loupakis F, Maggi C, Antoniotti C, de Braud F, Falcone A, Iacovelli R. (2015) First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 96(1):156–166.
134. Popov I, Jelic S, Krivokapic Z, Micev M, Babic D, Zdravec Z. (2006) What is the best sequence of chemotherapy in advanced colorectal cancer? Final results of a five-arm study. *Chemotherapy* 52(1):20–22.
135. Poulin-Costello M, Azoulay L, Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Wolf M. (2013) An analysis of the treatment effect of panitumumab on overall survival from a phase 3, randomized, controlled, multicenter trial (20020408) in patients with chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer. *Target Oncol* 8(2):127–136.
136. Price T, Douillard J, Mitchell E, Cohn A, Strickland AH, Rivera F, Xu F, Gansert J, Siena S. (2009) Safety summary of panitumumab (pmab) in combination with chemotherapy (ctx) from four clinical trials in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J. Clin. Oncol.* 27(suppl; abstr e15005.):
137. Tol J, Punt CJA. (2010) Monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *Clin Ther* 32(3):437–453.
138. Qi WX, Shen Z, Tang LN, Yao Y. (2014) Does the addition of targeted biological agents to first-line chemotherapy for advanced colorectal cancer increase complete response? A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 16(9):O300–307.
139. Rosa B, de Jesus JP, de Mello EL, Cesar D, Correia MM. (2015) Effectiveness and safety of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer treatment: systematic review and meta-analysis. *Ecancermedicalscience* 9.:
140. Saad ED, Katz A, Hoff PM, Buyse M. (2010) Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. *Ann. Oncol.* 21(1):7–12.
141. Salazar R, Darba J, Restovic G, Ramirez de Arellano A, Garcia Alfonso P, Maurel J, Sevilla I, Rivera Herrero F. (2008) An economic evaluation of XELOX-1 vs FOLFOX-4 regimens with and without intravenous bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 19(Supplement 8):viii129.
142. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figuer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang T-S, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J. (2008) Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 26(12):2013–2019.
143. Saridaki Z, Tzardi M, Sfakinaki M, Papadaki C, Mpananis K, Tsakalaki E, Trypaki M, Messaritakis I, Georgoulas V, Souglakos J. (2012) BRAFV600E mutation analysis in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) in daily clinical practice: Correlations with clinical characteristics, prognostic and predictive values. Abstract 631. *Annals of Oncology* 23(suppl.9):ix213.
144. Sidhu R, Rong A, Dahlberg S. (2011) Evaluating the relationship between progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in clinical trials of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J. Clin. Oncol.* 29: 2011 (suppl; abstr 3617)(suppl; abstr 3617.):
145. Siena S, Peeters M, Van Cutsem E, Humblet Y, Conte P, Bajetta E, Comandini D, Bodoky G, Van Hazel G, Salek T, Wolf M, Deverece G, Woolley M, Amado RG. (2007) Association of progression-free survival with patient-reported outcomes and survival: results from a randomised phase 3 trial of panitumumab. *Br. J. Cancer* 97(11):1469–1474.
146. Siena S, Tabernero J, Cunningham D, Koralewski P, Ruff P, Rother M. (2010) Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): PRIME trial analysis by epidermal growth factor receptor (EGFR) tumor staining. Abstract 3566. *Journal of Clinical Oncology.* 28(15 suppl.):
147. Siena S, Rivera Herrero F, Douillard J, Taieb J, Koukakis R, Demonty G, Peeters M. (2016) Impact of depth of response (DpR) on survival in patients (pts) with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving first-line panitumumab + FOLFOX4 vs FOLFOX4. Abstract 485P. *Annals of oncology* 27(Suppl.5.):
148. Tessen HW, Rubanov O, Schlichtig A, Valdix A. (2016) The colorectal carcinoma-treatment research and treatment reality in oncology practices (Anti-VEGF or Anti-EGFR therapies). Abstract 498P. *Annals of Oncology* 27(Suppl.6.):
149. Thaler J, Karthaus M, Mineur L, Greil R, Letocha H, Hofheinz R, Fernebro E, Gamelin E, Baños A, Köhne C-H. (2012) Skin toxicity and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer during first-line panitumumab plus FOLFIRI treatment in a single-arm phase II study. *BMC Cancer* 12:438.
150. Trillet-Lenoir V, Freyer G, Kaemmerlen P, Fond A, Pellet O, Lombard-Bohas C, Gaudin JL, Lledo G, Mackiewicz R, Gouttebel MC, Moindrot H, Boyer JD, Chassignol L, Stremmsdoerfer N, Desseigne F, i in. (2002) Assessment of tumour response to chemotherapy for metastatic colorectal cancer: accuracy of the RECIST criteria. *Br J Radiol* 75(899):903–908.
151. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, Canon J-L, Van Laethem J-L, Maurel J, Richardson G, Wolf M, Amado RG. (2007) Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care

- compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 25(13):1658–1664.
152. Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y, Canon J-L, Maurel J, Bajetta E, Neyns B, Kotasek D, Santoro A, Scheithauer W, Spadafora S, Amado RG, Hogan N, Peeters M. (2008) An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *Ann. Oncol.* 19(1):92–98.
153. Weeraratne D, Chen A, Pennucci JJ, Wu C-Y, Zhang K, Wright J, Pérez-Ruixo JJ, Yang B-B, Kaliyaperumal A, Gupta S, Swanson SJ, Chirmule N, Starcevic M. (2011) Immunogenicity of panitumumab in combination chemotherapy clinical trials. *BMC Pharmacology and Toxicology* 11(1):17.
154. Yazdi MH, Faramarzi MA, Nikfar S, Abdollahi M. (2015) A Comprehensive Review of Clinical Trials on EGFR Inhibitors Such as Cetuximab and Panitumumab as Monotherapy and in Combination for Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Avicenna J Med Biotechnol* 7(4):134–144.
155. Zhou S, Huang Y, Wei Y, Jiang Z, Zhang Y, Yang Q, Xie D. (2012) 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* 7(11.):

13. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Tabela 1.	Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania	14
Tabela 2.	Zestawienie publikacji dla badania PRIME.....	18
Tabela 3.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania PRIME na podstawie Cochrane Handbook	23
Tabela 4.	Progresja dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji.....	25
Tabela 5.	Przeżycie całkowite dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji	25
Tabela 6.	Odpowiedź na leczenie dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji	26
Tabela 7.	Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji.....	26
Tabela 8.	Jakość życia dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genu KRAS – liniowy model mieszany	27
Tabela 9.	Jakość życia dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji – wzorcowy model mieszany.....	27
Tabela 10.	Działania niepożądane w stopniu 3. i 4. dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z genem KRAS bez mutacji	28
Tabela 11.	Status genów RAS (NRAS, KRAS) oraz KRAS u pacjentów z badania PRIME [9].....	30
Tabela 12.	Progresja w porównaniu PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genów RAS	30
Tabela 13.	Przeżycie całkowite w porównaniu PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genów RAS	31
Tabela 14.	Odpowiedź na leczenie dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genów RAS*	31
Tabela 15.	Czas do uzyskania odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi na leczenie dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genów RAS*	31
Tabela 16.	Zmiana jakości życia dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genu RAS* – liniowy model mieszany	32
Tabela 17.	Działania niepożądane dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genów z rodziny RAS	33
Tabela 18.	Najczęstsze działania niepożądane związane ze skórą (<i>skin toxicities</i>) dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genów z rodziny RAS...	33
Tabela 19.	Skuteczność PMAB + FOLFOX-4 względem FOLFOX-4 w zależności od obecności mutacji w genach RAS i BRAF	34
Tabela 20.	Progresja oraz przeżycie całkowite w porównaniu PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 u pacjentów z dzikim typem genów RAS i BRAF w podziale ze względu na stopień sprawności ECOG.....	37
Tabela 21.	Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych [16].....	42
Tabela 22.	Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych	48
Tabela 23.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej.....	53
Tabela 24.	Wynik wyszukania w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	65
Tabela 25.	Wynik wyszukiwania w bazie Embase.....	65
Tabela 26.	Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane	66
Tabela 27.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków ...	67
Tabela 28.	Status genów RAS (NRAS, KRAS) i BRAF u pacjentów z badania PRIME [9]	70
Tabela 29.	Skuteczność PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 w populacji ze zmutowanym genem KRAS (punkty końcowe związane z czasem)	71
Tabela 30.	Skuteczność PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 w populacji ze zmutowanym genem KRAS (punkty końcowe dychotomiczne)	71
Tabela 31.	Działania niepożądane w stopniu 3. i 4. dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 w populacji ze zmutowanym genem KRAS	72
Tabela 32.	Zestawienie badań w toku dotyczących panitumumabu w mCRC	73

Tabela 33. Badania wykluczone z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia	74
Rysunek 1. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	20
Rysunek 2. Skuteczność PMAB + FOLFOX-4 względem FOLFOX-4 w zależności od obecności mutacji w genach RAS i BRAF – analiza pierwotna dla PFS i OS.....	36

14. ANEKS

14.1. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach informacji medycznej

Tabela 24.
Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	panitumumab	1357
#2	"ABX-EGF monoclonal antibody"	1357
#3	"panitumumab antibody"	1143
#4	"ABX-EGF MAb"	1357
#5	Vect bix	1359
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	1359
#7	colorectal	137 294
#8	colon	187 238
#9	rectal	104 206
#10	#7 OR #8 OR #9	358 701
#11	cancer	3 486 525
#12	neoplasm*	2 452 096
#13	#11 OR #12	3 514 834
#14	metas*	387 659
#15	metastatic	870 621
#16	advanced	436 054
#17	#14 OR #15 OR #16	1 464 182
#18	#10 AND #13 AND #17	67 154
#19	#6 AND #18	813
Data przeszukania: 31 maja 2017 roku		

Tabela 25.
Wynik wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'panitumumab'/exp AND [embase]/lim	6409
#2	'abx-egf monoclonal antibody'/exp AND [embase]/lim	6409
#3	'panitumumab antibody' AND [embase]/lim	5
#4	'abx-egf mab' AND [embase]/lim	0
#5	'Vectibix'/exp AND [embase]/lim	6409
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	6409
#7	colorectal AND [embase]/lim	200 987

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#8	'colon'/exp AND [embase]/lim	54 373
#9	'rectal'/exp AND [embase]/lim	110 106
#10	#7 OR #8 OR #9	328 738
#11	'cancer'/exp AND [embase]/lim	1 777 124
#12	neoplasm* AND [embase]/lim	668 525
#13	#11 OR #12	2 069 954
#14	metas* AND [embase]/lim	600 369
#15	metastatic AND [embase]/lim	246 834
#16	advanced AND [embase]/lim	550 907
#17	#15 OR #16 OR #17	1 070 455
#18	#10 AND #13 AND #18	49 358
#19	#6 AND #19	1630
Data przeszukania: 31 maja 2017 roku		

Tabela 26.
Wynik wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	panitumumab	349
#2	"ABX-EGF monoclonal antibody"	0
#3	"panitumumab antibody"	1
#4	"ABX-EGF MAb"	0
#5	Vectibix	14
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	350
#7	colorectal	12 818
#8	colon	9180
#9	rectal	8789
#10	#7 OR #8 OR #9	25 428
#11	cancer	114 645
#12	neoplasm*	61 978
#13	#11 OR #12	124 775
#14	metas*	24 011
#15	metastatic	14 076
#16	advanced	35 343
#17	#14 OR #15 OR #16	52 954
#18	#10 AND #13 AND #17	5890
#19	#6 AND #18	238
Data przeszukania: 31 maja 2017 roku		

Tabela 27.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków

Towarzystwo naukowe / producent leku	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
ASCO – American Society of Clinical Oncology	Panitumumab Vectibix®	499 (2) 499 (0)	21.06.2017
ECCO – European CanCer Organization	Panitumumab Vectibix®	0 (0) 0	21.06.2017
EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer	Panitumumab, Vectibix®	2 (0) 0	21.06.2017
ESMO – The European Society for Medical Oncology	Panitumumab Vectibix®	17 (0) 1 (0)	21.06.2017
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej	Panitumumab Vectibix®	11 (0) 1 (0)	21.06.2017
AMGEN http://www.amgenrials.com	Panitumumab	37 (0)	21.06.2017

14.2. Charakterystyka badania włączonego 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) nieleczony wcześniej rak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami; 3) stan sprawności wg ECOG 0–2; 4) dozwolona CTH adjuwantowa oparta na fluorouracylu, w przypadku gdy nawrót choroby nastąpił po 6 mies. od zakończenia terapii; 5) obecność co najmniej 1 mierzalnej zmiany (≥ 20 mm); 6) dostępne próbki tkanki z guza pierwotnego lub przerzutu; 7) prawidłowe funkcjonowanie nerek, wątroby i prawidłowe wyniki hematologiczne.		
Kryteria wykluczenia		
1) wcześniejsze stosowanie oksaliplatyny.		
POPULACJA	PMAB+FOLFOX-4	FOLFOX-4
Liczebność grup	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	35%
	≥ 3	43%
Lokalizacja przerzutów (odsetek pacjentów)	Wątroba	18%
	Wątroba + inna	69%
	Inna niż wątroba	12%

PRIME			
	Bd lub nieznaną	1%	<1%
	Wcześniejsza chemioterapia w ramach terapii leczenia guza lokalnego – CTH adjuwantowa (odsetek pacjentów)	16%	17%
	Odsetek pacjentów bez mutacji KRAS	100%	100%
	Odsetek pacjentów bez mutacji RAS (KRAS i NRAS)	81%	79%
	Odsetek pacjentów bez mutacji BRAF	89%	87%
	Odsetek pacjentów bez mutacji RAS oraz BRAF	71%	67%
INTERWENCJA			
Schemat leczenia	<p>Grupa badana: PMAB: PMAB i.v. we wlewie 1-godz. 6 mg/kg w dniu 1. przed FOLFOX-4, cykl powtarzany co 2 tyg. Jeżeli tolerancja leku była dobra, kolejne wlewy mogły trwać 30 min. FOLFOX-4: oksaliplatyna 85 mg/m² i.v. we wlewie w 1. dniu, folinian wapnia 200 mg/m² (lub ekwiwalent) i.v. we wlewie, a następnie fluorouracyl 400 mg/m² i.v. bolus i fluorouracyl 600 mg/m² i.v. w 22-godz. wlewie w dniu 1. i 2., cykl powtarzany co 2 tyg. do progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności</p> <p>Grupa kontrolna: FOLFOX-4: oksaliplatyna 85 mg/m² i.v. w 2-godz. wlewie w 1. dniu, folinian wapnia 200 mg/m² (lub ekwiwalent) i.v. we wlewie, a następnie fluorouracyl 400 mg/m² i.v. bolus i fluorouracyl 600 mg/m² i.v. w 22-godz. wlewie w dniu 1. i 2., cykl powtarzany co 2 tyg. do progresji choroby lub nieakceptowanej toksyczności</p>		
Kointerwencje	bd		
Okres leczenia: mediana	11 cykli PMAB oraz oksaliplatyny, 12 fluorouracylu w grupie PMAB + FOLFOX-4 11 cykli oksaliplatyny, 12 fluorouracylu w grupie FOLFOX-4		
Okres obserwacji: mediana	13,2 mies. vs 12,5 mies. (analiza pierwotna dla PFS) Mediana dla finalnej analizy (od momentu randomizacji do odcięcia danych); Populacja wtKRAS: 80 tyg. (0–201)		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Zaprojektowane celem wykazania	<i>Superiority</i>		
Randomizacja (2 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, podano informacje o zastosowaniu systemu IVRS		
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 wielkości zmian przerzutowych przed badaniem) Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leków przypisanych w protokole).		
Utrata z badania (0 pkt.)	<p>Nieotrzymanie zaplanowanego leczenia: Brak dokładnych danych. Jedyna informacja dotyczy liczby osób, u których niemożliwe było stwierdzenie statusu genu KRAS (n = 87, 7,4%), co spowodowało wykluczenie ich z analizy.</p> <p>Przerwanie terapii: • Łącznie (pacjenci z wtKRAS): 335/656 (51%) - progresja choroby</p>		

PRIME		
Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego wg Cochrane	Proces randomizacji	Niejasne
	Ukrycie kodu alokacji	Niskie
	Zaślepienie pacjentów i personelu	Wysokie
	Zaślepienie oceny wyników	Niskie
	Kompletność danych	Niejasne
	Selektywne raportowanie wyników	Niskie
	Inne	Niskie
Ocena w skali Jadad	2/5	
Sponsor badania	Amgen	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • PFS (pierwszorzędowy punkt końcowy) • 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), • Częstość występowania przeciwciał anty-PMAB i neutralizujących, • Jakość życia (kwestionariusz EQ-5D HSI i EQ-5D VAS). 	

IVRS - Interactive voice response system

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*).

PRIME – charakterystyka pacjentów bez mutacji RAS			
POPULACJA		PMAB+FOLFOX-4	FOLFOX-4
Liczebność grup		253	252
Wiek pacjentów: mediana (zakres)		61 (27–81)	61 (24–82)
Płeć (odsetek mężczyzn)		67%	63%
Status ECOG (odsetek pacjentów)c	0–1	94%	93%
	2	6%	7%
Liczba przerzutów (odsetek pacjentów)	1	bd	bd
	2	bd	bd
	>3	18%	17%
Lokalizacja przerzutów (odsetek pacjentów)	Wątroba	19%	16%
	Wątroba + inna^a	60%	61%
	Inna niż wątroba	12%	12%
	Bd lub nieznaną	bd	bd
Wcześniejsza chemioterapia w ramach terapii leczenia guza lokalnego – CTH adjuwantowa (odsetek pacjentów)		17%	15%
Odsetek pacjentów bez mutacji RAS oraz BRAF		90%	87%

a) Z wyjątkiem płuc.

Tabela 28.
Status genów RAS (NRAS, KRAS) i BRAF u pacjentów z badania PRIME [9]

Charakterystyka	PMAB + FOLFOX-4	FOLFOX-4	Razem
KRAS, ekson 2 (kodon 12 i 13)^a			
Brak mutacji	325	311	656
Mutacja	221	219	440
KRAS, ekson 3, kodon 61 (n/N; %)			
Brak mutacji	308/320 (96%)	306/321 (95%)	614/641 (96%)
Mutacja	10/320 (3%)	14/321 (4%)	24/641 (4%)
Nieokreślony status	2/320 (1%)	1/321 (<1%)	3/641 (0%)
KRAS, ekson 4, kodon 117 lub 146 (n/N; %)			
Brak mutacji	288/320 (90%)	296/321 (92%)	584/641 (90%)
Mutacja	21/320 (7%)	15/321 (5%)	36/641 (6%)
Nieokreślony status	11/320 (3%)	10/321 (3%)	21/641 (3%)
NRAS, ekson 2, kodon 12 lub 13 (n/N; %)			
Brak mutacji	308/320 (96%)	307/321 (96%)	615/641 (96%)
Mutacja	8/320 (2%)	14/321 (4%)	22/641 (3%)
Nieokreślony status	4/320 (1%)	0/321 (0%)	4/641 (1%)
NRAS, ekson 3, kodon 61 (n/N; %)			
Brak mutacji	305/320 (95%)	305/321 (95%)	610/641 (95%)
Mutacja	12/320 (4%)	14/321 (4%)	26/641 (4%)
Nieokreślony status	3/320 (1%)	2/321 (1%)	5/641 (1%)
NRAS, ekson 4, kodon 117 lub 146 (n/N; %)			
Brak mutacji	316/320 (99%)	313/321 (98%)	629/641 (98%)
Mutacja	0/320 (0%)	0/321 (0%)	0/641 (0%)
Nieokreślony status	4/320 (1%)	8/321 (2%)	12/641 (2%)
BRAF, ekson 15, kodon 600 (n/N; %)			
Brak mutacji	286/320 (89%)	280/321 (87%)	566/641 (88%)
Mutacja	24/320 (8%)	29/321 (9%)	53/641 (8%)
Nieokreślony status	10/320 (3%)	12/321 (4%)	22/641 (3%)
RAS (KRAS lub NRAS – eksony 2,3 lub 4)			
Brak mutacji	259	253	512/1060 (48%)
Brak mutacji (analiza eksploracyjna) ^b	253	252	505/1060 (48%)
Mutacja	272	276	548/1060 (52%)
Ocena statusu mutacji wśród wszystkich pacjentów zrandomizowanych			
Liczba pacjentów	593	590	1 183
RAS	531/593 (90%)	529/590 (90%)	1060/1 183 (90%)
BRAF	310/593 (52%)	309/590 (52%)	619/1 183 (52%)

Charakterystyka	PMAB + FOLFOX-4	FOLFOX-4	Razem
BRAF + RAS	524/593 (88%)	523/590 (89%)	1 047/1 183 (89%)

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

b) Analiza przeprowadzona w momencie, gdy $\geq 80\%$ pacjentów z badania PRIME zmarło. Z analizy wykluczono łącznie 7 pacjentów, u których wykazano podczas badań obecność mutacji KRAS lub NRAS.

14.3. Wyniki badania PRIME dla populacji ze zmutowanym genem KRAS

Tabela 29.

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

Punkt końcowy	PMAB + FOLFOX-4		FOLFOX-4		Istotność statystyczna różnicy
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	
PFS	221	7,3 mies. [6,3; 8,0]	219	8,8 mies. [7,7; 9,4]	HR = 1,29 [1,04; 1,62]^a
PFS*	221	7,4 mies. [6,9; 8,1]	219	9,2 mies. [8,1; 9,9]	HR = 1,27 [1,04; 1,55]
OS	221	15,5 mies. [13,1; 17,6]	219	19,3 mies. [16,5; 21,8]	HR = 1,24 [0,98; 1,57] ^a
OS*	221	15,5 mies. [13,1; 17,6]	219	19,2 mies. [16,5; 21,7]	HR = 1,17 [0,95; 1,45]
TTP	221	7,5 mies.	219	9,0 mies.	HR = 1,20 [0,94; 1,55] ^a
TTR	221	1,9 mies. [1,8; 2,1]	219	2,5 mies. [1,9; 3,5]	bd
DOR	221	7,4 mies. [5,9; 8,3]	219	8,0 mies. [6,5; 9,5]	bd

TTR – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (*time to treatment response*); DOR – czas trwania odpowiedzi (*duration of response*); p – wartość p; *finalne wyniki badania PRIME, mediana follow-up 80 tyg. (0–201) [2]

a) 95% CI.

Tabela 30.

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

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Całkowita odpowiedź na leczenie	0/215 (0%)	0/211 (0%)	0,98 [0,02; 49,24]	0,00 [-0,01; 0,01]
Całkowita odpowiedź na leczenie*	0/215 (0%)	0/211 (0%)	0,98 [0,02; 49,24]	0,00 [-0,01; 0,01]
Odsetek obiektywnych odpowiedzi	85/215 (40%)	85/211 (40%)	0,98 [0,78; 1,24]	-0,01 [-0,10; 0,09]
Odsetek obiektywnych odpowiedzi*	86/215 (40%)	86/211 (41%)	RR = 0,98 [0,72; 1,33]	-0,01 [-0,13; 0,11]
Częściowa odpowiedź na leczenie	85/215 (40%)	85/211 (40%)	0,98 [0,78; 1,24]	-0,01 [-0,10; 0,09]
Częściowa odpowiedź na leczenie*	86/211 (41%)	86/215 (40%)	0,98 [0,72; 1,33]	-0,01 [-0,13; 0,11]
Stabilna choroba	81/215 (38%)	91/211 (43%)	0,87 [0,69; 1,10]	-0,05 [-0,15; 0,04]
Stabilna choroba*	80/215 (37%)	90/211 (43%)	0,87 [0,64; 1,19]	-0,05 [-0,18; 0,07]
Progresja lub zgon n/N (%)	167/221 (76%)	157/219 (72%)	1,05 [0,94; 1,18]	0,04 [-0,04; 0,12]
Zgony	152/221 (69%)	142/219 (65%)	1,06 [0,93; 1,21]	0,04 [-0,05; 0,13]

*finalne wyniki badania PRIME, mediana follow-up 80 tyg. (0–201) [2]

Tabela 31.

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

Punkt końcowy	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]
AE ogółem	173/217 (80%)	159/218 (73%)	1,09 [0,98; 1,21]	RD = 0,07 [-0,01; 0,15]
SAE	102/217 (47%)	63/218 (29%)	1,63 [1,26; 2,09]	NNH = 5 [3; 10]
TRAE	171/217 (79%)	150/218 (69%)	1,15 [1,02; 1,28]	NNH = 10 [5; 56]
Zgon spowodowany SAE	17/217 (8%)	7/218 (3%)	2,44 [1,03; 5,76]	NNH = 21 [11; 285]
Zgon spowodowany TR AE ^a	2/217 (<1%)	1/218 (<1%)	2,01 [0,18; 22,00]	RD = 0,005 [-0,011; 0,020]
Neutropenia	81/217 (37%)	103/218 (47%)	0,79 [0,63; 0,99]	NNT = 11 [6; 147]
Neutropenia*	81/217 (37%)	104/218 (48%)	0,78 [0,58; 1,05]	RD = -0,10 [-0,23; 0,02]
Objawy skórne	66/217 (30%)	3/218 (1%)	22,10 [7,06; 69,22]	NNH = 3 [2; 4]
Objawy skórne*	68/217 (31%)	3/218 (1%)	22,77 [5,08; 101,99]	NNH = 3 [2; 4]
Biegunka	43/217 (20%)	21/218 (10%)	2,06 [1,26; 3,35]	NNH = 9 [5; 27]
Biegunka*	43/217 (20%)	22/218 (10%)	1,96 [1,05; 3,68]	NNH = 10 [5; 100]
Objawy neurologiczne	36/217 (17%)	37/218 (17%)	1,005 [0,663; 1,522]	RD = 0,001 [-0,070; 0,071]
Objawy neurologiczne*	35/217 (17%)	39/218 (18%)	0,93 [0,54; 1,59]	RD = -0,01 [-0,11; 0,08]
Hypokaliemia	19/217 (9%)	8/218 (4%)	39,18 [2,38; 644,83]	NNH = 11 [7; 20]
Hypokaliemia*	19/217 (9%)	8/218 (4%)	39,18 [2,38; 644,83]	NNH = 11 [7; 20]
Zmęczenie	16/217 (7%)	11/218 (5%)	1,46 [0,69; 3,08]	RD = 0,02 [-0,02; 0,07]
Zmęczenie*	15/217 (7%)	11/218 (5%)	1,37 [0,51; 3,69]	RD = 0,02 [-0,04; 0,08]
Zapalenie błony śluzowej ^b	12/217 (6%)	6/218 (3%)	2,01 [0,77; 5,26]	RD = 0,03 [-0,01; 0,07]
Zapalenie błony śluzowej ^{b*}	13/217 (6%)	6/218 (3%)	2,18 [0,63; 7,58]	RD = 0,03 [-0,02; 0,08]
Hipomagnezemia	13/217 (6%)	1/217 (<1%)	13,06 [1,72; 98,97]	NNH = 18 [11; 44]
Hipomagnezemia*	14/217 (6%)	1/218 (<1%)	14,06 [0,989; 200,02]	NNH = 16 [9; 65]
Zanokcica ^b	4/217 (2%)	0/218 (0%)	9,04 [0,49; 166,92]	RD = 0,02 [-0,00; 0,04]
Zanokcica ^{b*}	4/217 (2%)	0/218 (0%)	9,04 [0,49; 166,92]	RD = 0,02 [-0,00; 0,04]
Zatorowość płucna	7/217 (3%)	8/218 (4%)	0,88 [0,32; 2,38]	RD = -0,00 [-0,04; 0,03]
Zatorowość płucna*	7/217 (3%)	9/218 (4%)	0,78 [0,22; 2,79]	RD = -0,01 [-0,06; 0,04]
Gorączka neutropeniczna	7/217 (3%)	7/218 (3%)	1,005 [0,36; 2,82]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]
Gorączka neutropeniczna*	7/217 (3%)	7/218 (3%)	1,005 [0,36; 2,82]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]
Reakcje związane z podaniem leku*	0/217 (0%)	bd	x	x

*finalne wyniki badania PRIME, mediana follow-up 80 tyg. (0–201) [2]

a) Brak związku ze stosowaniem PMAB.

b) Brak AE w stopniu 4.

14.4. Badania w toku

Tabela 32.
Zestawienie badań w toku dotyczących panitumumabu w mCRC

Identyfikator (faza badania)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Planowana wielkość próby	Ramię badania		Rok rozpoczęcia/zakończenie badania (sponsor)
					1.	2.	
NCT02904031 (II faza) [68]	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 70 roku życia) z mCRC, nieleczeni, z dziką formą genu RAS i BRAF, dozwolona wcześniejsza CHT adjuwantowa >6 mies.	180	FOLFOX + PMAB	5FU/LV + PMAB	07.2016/03.2019 (Gruppo Oncologico del Nord-Ovest)
NCT02476045 (II faza) [69]	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci (≥ 18 roku życia) z mCRC, z dziką formą genu RAS	224	Faza indukcji: PMAB + FOLFOX-4; Faza podtrzymania: 5-FU/LV + PMAB	Faza indukcji: PMAB + FOLFOX-4; Faza podtrzymania: PMAB	06.2015/07.2018 (Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano)
NCT02624895 [70]	Obserwacyjne, prospektywne	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci (≥ 18 roku życia) z mCRC, z dziką formą genu RAS zakwalifikowani do leczenia FOLFOX + PMAB/cetuksymab w I linii leczenia	300	FOLFOX + PMAB	FOLFOX + CET	12.2015/12.2019 (Amgen)
2014-000543-33 [71]	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci (≥ 18 roku życia) z mCRC, z dziką formą genu RAS	175	FOLFOX + PMAB	FOLFOX + BEV	06.2014/bd (Antwerp University Hospital, Belgium)
NCT02162563/2013-005435-24 (III faza) [72, 73]	RCT, O	W trakcie rekrutacji	Dorośli pacjenci (≥ 18 roku życia) z CRC, z mutacją genu RAS/BRAF u chorych z niewykrywalnymi (≤ 1 cm) przerzutami do wątroby	640	FOLFOX/ FOLFOXIRI + BEV	FOLFOX/ FOLFOXIRI + PMAB	07.2014/ 07.2025 (Dutch Colorectal Cancer Group)

5FU/LV – 5-fluorouracyl/leukoworyna (ang. 5-fluorouracil/leucovorin); BEV – bewacyzumab, CHT – chemioterapia; O – badanie otwarte (ang. *open label*); RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized clinical trial*)

14.5. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 33.
Badania wykluczone z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia

Lp.	Badanie [ref]	Obszar niezgodności	Opis
1.	Amado 2008 [74]	Interwencja	Porównanie PMAB + BSC vs BSC
2.	Argiles 2012 [75]	Metodyka	Praca pogładowa na temat zastosowania PMAB w leczeniu CRC
3.	Ba-Sang 2016 [76]	Interwencja	Niejasny schemat zastosowanej CTH (PMAB + CTH)
4.	Buyse 2007 [57]	Metodyka	Opracowanie wtórne dotyczące wykorzystania PFS jako zastępczego PK
5.	Chakravarty 2008 [77]	Metodyka	Opracowanie wtórne dotyczące wykorzystania PFS jako zastępczego PK
6.	Chan 2015 [78]	Metodyka	Przegląd systematyczny dotyczący wpływu CTH na skuteczność leczenia lekami antyEGFR
7.	Chibaudel 2011a [79]	Metodyka	Analiza 3 badań (<i>pooled analysis</i>)
8.	Chibaudel 2011b [80]	Metodyka	Opracowanie wtórne (<i>prognostic model</i>)
9.	Cui 2014 [81]	Interwencja	Brak badania uwzględniającego terapię z zastosowaniem PMAB
10.	Cunningham 2009 [82]	Interwencja	Porównanie FOLFOX-4 vs 5-FU lub 5-FU/LV
11.	Diaz-Rubio 2007 [83]	Interwencja	Porównanie XELOX vs FUOX
12.	Doi 2009 [84]	Metodyka / Populacja	Badanie I fazy dotyczące bezpieczeństwa i farmakokinetyki PMAB (nRCT) w populacji azjatyckiej
13.	Douillard 2013 [85]	Punkty końcowe	Brak punktów końcowych uwzględnionych w analizie klinicznej
14.	D'Silva 2012 [86]	Punkty końcowe	Brak wyników dla schematu PMAB + FOLFOX
15.	Efficace 2004 [87]	Metodyka	Opracowanie wtórne na temat metod oceny jakości życia związanej ze zdrowiem
16.	Fakih 2011 [88]	Metodyka	Ocena badania PRIME
17.	Fawcett 2012 [89]	Metodyka	Opis metodyki badania, brak wyników
18.	Fedyanin 2016 [90]	Punkty końcowe	Brak wyników dla pacjentów leczonych PMAB + FOLFOX
19.	Fuloria 2012 [91]	Metodyka	Opracowanie wtórne na temat profilu bezpieczeństwa terapii antyangiogennych w leczeniu mCRC
20.	Fukazawa 2016 [92]	Interwencja	Niejasna forma stosowania PMAB (monoterapia czy leczenie skojarzone)/Brak wyników dla pacjentów leczonych PMAB
21.	Gill 2011 [93]	Metodyka	Opracowanie wtórne dotyczące wykorzystania PFS jako zastępczego PK
22.	Giusti 2007 [94]	Interwencja	Porównanie PMAB + BSC vs BSC
23.	Giusti 2009 [95]	Interwencja	Porównanie BEV + PMAB vs BEV
24.	Giusti 2009 [95]	Interwencja	Porównanie BEV + PMAB vs BEV
25.	Goldberg 2002 [96]	Interwencja	Porównanie IFL vs FOLFOX
26.	Grude 2012 [97]	Interwencja	Analiza dotycząca PMAB stosowanego w monoterapii
27.	Hebbar 2012 [98]	Interwencja	Porównanie FOLFOX-4 vs FOLFOX-7
28.	Hebart 2015 [99]	Inne / Punkty końcowe	Publikacja w formie doniesienia konferencyjnego/Brak wyników dla podgrupy wtRAS/wtBRAF
29.	Hebart 2016 [100]	Inne / Punkty końcowe	Publikacja w formie doniesienia konferencyjnego/Brak wyników dla podgrupy wtRAS/wtBRAF
30.	Heerva 2017 [101]	Interwencja / Punkty końcowe	Niejasny schemat CTH / Brak wyników dla populacji wtRAS/wtBRAF

Lp.	Badanie [ref]	Obszar niezgodności	Opis
31.	Herbertson 2008 [102]	Metodyka	Protokół do przeglądu systematycznego
32.	Hong 2012 [103]	Populacja	Pacjenci z 2 badań klinicznych I fazy (uprzednio leczenia)
33.	Ibrahim 2011 [104]	Inne	Przegląd systematyczny, brak możliwości wnioskowania względem przedmiotu analizy klinicznej
34.	Kalofonos 2005 [105]	Interwencja	Porównanie IRI/LV/5-FU vs OXA/LV/5-FU
35.	Kalofonos 2010 [106]	Interwencja	Porównanie IFL vs IFL + OX/FU/LV
36.	Kawazoe 2015 [107]	Populacja	Pacjenci leczeni w II i III linii (brak informacji o stosowaniu PMAB)
37.	Kohne 2012 [108]	Metodyka, interwencja	Badanie jednoramienne, PMAB+FOLFIRI
38.	Kumachev 2015 [109]	Metodyka	Przegląd systematyczny porównujący leki antyEGFR z BEV (brak wniosków dla leczenia z zastosowaniem PMAB)
39.	Lacouture 2010 [66]	Interwencja	Leczenie zmian skórnych wywołanych PMAB (leczenie <i>pre-emptive vs reactive</i>)
40.	Lopez-Gomez 2012 [110]	Metodyka	Opracowanie wtórne na temat długotrwałej terapii PMAB u pacjentów z mCRC
41.	Lopez Lopez 2011 [111]	Inne / Punkty końcowe	Publikacja w formie doniesienia konferencyjnego/Brak wyników dla podgrupy pacjentów wtRAS/wtBRAf
42.	Loupakis 2012 [112]	Inne	Przegląd systematyczny, brak możliwości wnioskowania względem przedmiotu analizy klinicznej
43.	Louvet 2001 [113]	Metodyka	Opracowanie wtórne dotyczące wykorzystania PFS jako zastępczego PK
44.	Lubner 2010 [114]	Metodyka	Badanie kliniczne nierandomizowane
45.	Massuti 2006 [115]	Interwencja	Porównanie XELOX vs FUOX
46.	Maurel 2011 [116]	Inne	Opis/plan badania
47.	Maurel 2016 [116]	Metodyka	Badanie kliniczne jednoramienne (tylko ramię PMAB+ FOLFOX6)
48.	Mayrbäurl 2016 [117]	Interwencja	Stosowanie w I linii leczenia schematów innych niż PMAB +FOLFOX
49.	Nie 2009 [118]	Metodyka	Metaanaliza dotycząca oceny skuteczności i bezp. terapii anty-EGFR u pacjentów z mCRC
50.	Niedersuess-Beke 2015 [119]	Punkty końcowe	Brak punktów końcowych uwzględnionych w analizie klinicznej
51.	Odom 2011 [120]	Interwencja	Porównanie PMAB + BSC vs BSC
52.	Oliner 2011 [121]	Interwencja	Porównanie PMAB + BSC vs BSC
53.	Peeters 2009 [122]	Interwencja	Porównanie PMAB + BSC vs BSC
54.	Peeters 2010a [123]	Interwencja	Porównanie PMAB + BSC vs BSC
55.	Peeters 2010b [65]	Interwencja	Porównanie PMAB + FOLFIRI vs FOLFIRI w II linii leczenia
56.	Peeters 2011 [124]	Metodyka	Analiza 3 badań pod względem wykorzystania mutacji w genie KRAS jako czynników prognostycznych i predykcyjnych
57.	Peeters 2012a [125]	Metodyka	Analiza 3 badań pod względem wykorzystania mutacji w genie KRAS jako czynników prognostycznych i predykcyjnych
58.	Peeters 2012b [126]	Metodyka	Opracowanie wtórne dotyczące zastosowania PMAB w skojarzeniu z CTH w leczeniu mCRC (przegląd niesystematyczny)
59.	Peeters 2012c [22]	Metodyka	Analiza 3 badań pod względem wykorzystania mutacji w genie KRAS jako czynników prognostycznych i predykcyjnych
60.	Peeters 2013 [127]	Metodyka	Analiza w zależności od leczenia przyjmowanego w II linii
61.	Peeters 2013 [128]	Metodyka	Analiza w podgrupie niebędącej przedmiotem analizy

Lp.	Badanie [ref]	Obszar niezgodności	Opis
62.	Petrelli 2012a [129]	Metodyka	Metaanaliza dotycząca oceny ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych podczas stosowania przeciwciał anti-EGFR
63.	Petrelli 2012b [130]	Metodyka	Metaanaliza dotycząca oceny wpływu terapii anti-EGFR na resekcyjność, odpowiedź na leczenie i przeżycie pacjentów z mCRC
64.	Petrelli 2011 [131]	Inne	Przegląd systematyczny, brak możliwości wnioskowania względem przedmiotu analizy klinicznej
65.	Pietrantonio 2015a [132]	Populacja	Pacjenci z mutacją w genie BRAF
66.	Pietrantonio 2015b [133]	Punkty końcowe	Brak wyników dla schematu PMAB + FOLFOX
67.	Popov 2006 [134]	Metodyka	Badanie kliniczne nierandomizowane
68.	Poulin-Costello 2013 [135]	Interwencja	Porównanie PMAB + BSC vs BSC
69.	Price 2009 [136]	Metodyka	Analiza 4 badań dotycząca bezpieczeństwa terapii PMAB w skojarzeniu z CTH
70.	Punt 2008 [137]	Typ publikacji	List do redakcji
71.	Qi 2014 [138]	Interwencja	Brak badania uwzględniającego terapię z zastosowaniem PMAB
72.	Rosa 2015 [139]	Metodyka	Przegląd systematyczny dotyczący stosowania leków antiEGFR (brak wniosków dla leczenia z zastosowaniem PMAB)
73.	Saad 2010 [140]	Metodyka	Opracowanie wtórne dotyczące wykorzystania PFS jako zastępczego PK
74.	Salazar 2008 [141]	Metodyka	Analiza ekonomiczna
75.	Saltz 2008 [142]	Interwencja	Wyniki dla porównania BEV + CHT vs PLC + CHT
76.	Saridaki 2012 [143]	Punkty końcowe	Brak wyników dla schematu PMAB + FOLFOX
77.	Sidhu 2011 [144]	Metodyka	Opracowanie wtórne dotyczące wykorzystania PFS jako zastępczego PK
78.	Siena 2007 [145]	Interwencja	Porównanie PMAB + BSC vs BSC
79.	Siena 2010 [146]	Metodyka	Analiza w podgrupach niebędąca przedmiotem analizy
80.	Siena 2016 [147]	Punkty końcowe	Punkty końcowe niebędące przedmiotem analizy klinicznej
81.	Tessen 2016 [148]	Interwencja	Niejasny sposób stosowania PMAB (leczenie skojarzone czy monoterapia)
82.	Thaler 2012 [149]	Metodyka, interwencja	Badanie jednoramienne, PMAB+FOLFIRI
83.	Trillet-Lenoir 2002 [150]	Metodyka	Opracowanie wtórne na temat oceny odpowiedzi na leczenie za pomocą kryteriów RECIST
84.	Van Cutsem 2007 [151]	Interwencja	Porównanie PMAB + BSC vs BSC
85.	Van Cutsem 2008 [152]	Metodyka	Badanie kliniczne nierandomizowane
86.	Weeraratne 2011 [153]	Metodyka	Badanie kliniczne nierandomizowane
87.	Yazdi 2015 [154]	Metodyka	Opracowanie wtórne (przegląd niesystematyczny)
88.	Zhou 2012 [155]	Inne	Przegląd systematyczny, brak możliwości wnioskowania względem analizy klinicznej

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