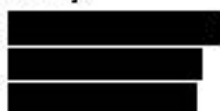


**Cetuksymab (Erbitux®) w leczeniu
pacjentów z rakiem
płaskonabłonkowym w obrębie głowy i
szyi w skojarzeniu z chemioterapią
opartą na platynie w chorobie
nawracającej i (lub) z przerzutami**

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, listopad 2018

Autorzy**Dane kontaktowe**

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

Zamawiający

Merck Sp. z o.o.
Aleje Jerozolimskie 142 B
02-305 Warszawa

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Merck Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
1 Cel pracy	10
2 Metodyka	12
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych	12
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia	13
2.3 Strategia ekstrakcji danych	16
2.4 Ocena jakości informacji	17
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)	17
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)	17
3 Wyniki przeglądu systematycznego	19
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórných	19
3.1.1 Opracowania pierwotne	19
3.1.2 Badania efektywności praktycznej	20
3.1.3 Opracowania wtórne	22
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	23
3.3 Raporty opublikowane na stronach agencji	25
3.3.1 NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	26
3.3.2 HAS (Haute Autorité de santé)	27
3.3.3 ZN (Zorginstituut Nederland)	27
3.3.4 PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)	27
3.4 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy	28
3.5 Ocena jakości informacji	29
3.5.1 Ocena jakości opracowań pierwotnych w skali Cochrane	29
3.5.2 Ocena jakości opracowań wtórných w skali AMSTAR	29
3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	29
4 Analiza wyników badań pierwotnych	32
4.1 Skuteczność leczenia	33
4.1.1 Przeżycie całkowite	34
4.1.2 Przeżycie wolne od progresji	37
4.1.3 Odpowiedź całkowita lub częściowa utrzymująca się co najmniej 4 tygodnie	39
4.1.4 Kontrola choroby (odpowiedź całkowita, częściowa lub choroba stabilna)	39
4.1.5 Czas do niepowodzenia leczenia	40
4.1.6 Czas trwania odpowiedzi	40
4.1.7 Ocena jakości życia	40
4.2 Profil bezpieczeństwa	48

4.2.1	Poszczególne zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia	49
4.2.2	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	51
4.2.3	Zgon związany z podawanym leczeniem.....	52
5	Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa - wyniki otwartej fazy przedłużonej badania EXTREME	53
6	Poszerzona analiza bezpieczeństwa	54
7	Analiza wyników efektywności praktycznej	57
8	Dyskusja i ograniczenia	60
8.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	60
8.2	Zidentyfikowane ograniczenia	67
8.2.1	Ograniczenia analizy	67
8.2.2	Ograniczenia dostępnych danych	67
8.3	Wyniki innych analiz	69
8.4	Sila dowodów	70
9	Wnioski	71
Aneks 1.	Strategia przeszukiwania baz danych	74
	Identyfikacja opracowań pierwotnych	74
	Identyfikacja badań efektywności praktycznej	76
	Identyfikacja opracowań wtórnych	78
Aneks 2.	Prace włączone do opracowania	81
	Badania pierwotne	81
	Badania efektywności praktycznej	81
	Opracowania wtórne	82
Aneks 3.	Prace wykluczone z opracowania	83
	Badania pierwotne	83
	Badania efektywności praktycznej	85
	Opracowania wtórne	86
Aneks 4.	Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych	88
	clinicaltrials.gov	88
	clinicaltrialsregister.eu	88
Aneks 5.	Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych	89
Aneks 6.	Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych	91
Aneks 7.	Przyczyny nieukończenia badania	92
Aneks 8.	Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania	93
Aneks 9.	Podsumowanie metodyki badań	94
Aneks 10.	Ocena ryzyka błędu systematycznego	95
Aneks 11.	Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR	97

Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych	107
Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	109
Aneks 14. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30	113
Aneks 15. Kwestionariusz EORTC QLQ-H&N35	115
Spis rysunków	117
Spis tabel	118
Bibliografia	121

Wykaz skrótów i akronimów

5-FU	5-fluorouracyl
APD	analiza problemu decyzyjnego
AUC	pole pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i>)
CET	cetuksymab (Erbix®)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ang. <i>Summary of Product Characteristics</i>)
EGFR	receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (U.S. Food and Drug Administration)
HAS	Haute Autorite De Sante
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
LS	metoda najmniejszych kwadratów (ang. <i>least squares</i>)
KPS	ocena w skali Karnofskiego (ang. <i>Karnofsky Performance Scale</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	odpowiedź obiektywna (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
P	istotność statystyczna
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pc.	powierzchnia ciała
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PLA	związki platyny (cisplatyna lub karboplatyna)
p.p.	punkt procentowy
PSUR	okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. <i>Periodic Benefit Risk Evaluation Report</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)

RR	względne ryzyko (ang. <i>relative risk</i>)
SCCHN	rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. <i>squamous cell carcinoma of the head and neck</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa cetuksymabu (Erbix®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu w leczeniu pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi [REDACTED] w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, [REDACTED]

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych. O ile było to możliwe dane poddano syntezie ilościowej. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR.

Wyniki

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano jedno randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne - badanie EXTREME - opisujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii cetuksymabem stosowanym w skojarzeniu z chemioterapią złożoną (związki platyny + 5-fluorouracyl) w terapii pacjentów z SCCN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.

Głównym celem wieloośrodkowego badania EXTREME było wykazanie wyższości cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią nad terapią prowadzoną przy użyciu samej chemioterapii w zakresie wydłużenia OS.

Dodanie cetuksymabu do chemioterapii złożonej ze związków platyny i 5-fluorouracylu przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia mediany OS o 2,7 miesiąca oraz do redukcji ryzyka zgonu o 20% w porównaniu do grupy przyjmującej wyłącznie chemioterapię (pierwszorzędowy punkt końcowy) w populacji pacjentów włączonych do badania EXTREME. W podgrupie pacjentów z tego badania, spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego, stwierdzono dodatkową, większą korzyść kliniczną, [REDACTED]

[REDACTED] w porównaniu z grupą przyjmującą wyłącznie chemioterapię.

Cetuksymab przyczynił się również do istotnej statystycznie poprawy wyników w zakresie następujących drugorzędowych punktów końcowych:

■ PFS: wydłużenie przeżycia wolnego od progresji o 2,3 miesiąca oraz redukcja ryzyka wystąpienia progresji o 46%; [REDACTED]

- odpowiedź całkowita lub częściowa utrzymująca się co najmniej 4 tygodnie: 36% (cetuksymab + chemioterapia) vs 20% (chemioterapia) pacjentów uzyskujących odpowiedź;
- kontrola choroby, definiowana jako odpowiedź częściowa + odpowiedź całkowita + stabilizacja choroby: 81% (cetuksymab + chemioterapia) vs 60% (chemioterapia) pacjentów uzyskujących kontrolę choroby;
- czas do niepowodzenia leczenia: redukcja ryzyka niepowodzenia leczenia o 41%.

W zakresie czasu trwania odpowiedzi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy dwiema badanymi grupami.

Uzupełnienie standardowej chemioterapii cetuksymabem nie tylko w sposób istotny statystycznie wpływa pozytywnie na klinicznie istotne parametry jak PFS i OS, odpowiedź i kontrolę choroby lecz również nie wpływa negatywnie na jakość życia. Co więcej, cetuksymab podawany z chemioterapią standardową prowadzi do łagodzenia niektórych objawów związanych z SCCHN. Średni wynik w zakresie ogólnego stanu zdrowia/oceny jakości życia (ang. global health status/QoL) kwestionariusza QLQ-C30 wskazuje na korzystny wpływ cetuksymabu, przy jednoczesnym braku istotnych statystycznie różnic na niekorzyść cetuksymabu w którejkolwiek innej skali będącej składową kwestionariusza. Biorąc pod uwagę schemat przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu, dodanie cetuksymabu do chemioterapii standardowej wiąże się z istotną statystycznie poprawą ogólnego stanu zdrowia/oceny jakości życia w porównaniu do grupy otrzymującej wyłącznie chemioterapię. Podobna analiza przeprowadzona dla skali funkcjonowania społecznego wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, co sugeruje, że dodanie cetuksymabu do chemioterapii opartej na platynie nie wpływa negatywnie na funkcjonowanie pacjentów w kontekście społecznym. Wyniki QLQ-H&N35 również były zazwyczaj korzystniejsze w grupie przyjmującej cetuksymab.

Profil bezpieczeństwa był porównywalny w obu badanych grupach, co wskazuje, że dodanie cetuksymabu do standardowego schematu chemioterapii jest dobrze tolerowane przez pacjentów, nie zwiększając toksyczności leczenia. Spośród częstych zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia, stwierdzonych u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek grupie, jedynie reakcje skórne pojawiały się istotnie statystycznie częściej wśród pacjentów otrzymujących cetuksymab. Reakcje takie, obserwowane także w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego i w chorobie loko regionalnej SCCHN, są typowe dla terapii anty-EGFR.

Wnioski



- Oceniane punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia chorób nowotworowych (zgodnie z wytycznymi EMA i FDA [APD Erbitux]). Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu EXTREME jest przeżycie całkowite - ocena ryzyka zgonu, co pozwala na obiektywne stwierdzenie zależności pomiędzy porównywanymi interwencjami.
- Dodanie cetuksymabu do chemioterapii złożonej ze związków platyny i 5-fluorouracylu w leczeniu dorosłych pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami stanowi opcję o większej skuteczności w stosunku do standardowej chemioterapii, przy jednoczesnym porównywalnym profilu bezpieczeństwa:
 - Stwierdzono istotną statystycznie większą skuteczność terapii uzupełnionej cetuksymabem (Erbitux®) w zakresie OS, PFS, czasu do niepowodzenia leczenia, odpowiedzi utrzymującej się co najmniej 4 tygodnie i kontroli choroby;
 - Różnice istotne statystycznie stwierdzone w kwestionariuszach QLQ-H&N35 i QLQ-C30 wskazują na korzyść z leczenia cetuksymabem. Nie stwierdzono różnic istotnych

statystycznie wskazujących na spadek jakości życia związany z podawaniem cetuksymabu;

- o Istotne statystycznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia w grupie leczonej cetuksymabem stwierdzono w przypadku reakcji skórnych (typowy skutek terapii anty-EGFR) oraz w przypadku 4 kategorii rzadko występujących zdarzeń (mniej niż 10% pacjentów w którejkolwiek grupie);

- Zawężenie populacji chorych, zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego, [REDACTED] przynosi dodatkową, większą niż w populacji ogólnej (ITT), korzyść kliniczną:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- Lek Erbitux® (cetuksymab) odpowiada na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną polskich pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. Jako terapia skojarzona z chemioterapią opartą o związki platyny + 5-fluorouracyl, jest pierwszym lekiem o udowodnionym wpływie na przedłużenie życia chorych w tej grupie. Jednocześnie jest terapią uznawaną za standard leczenia według wytycznych klinicznych (PTOK 2013, EHNS-ESMO-ESTRO 2010, NCCN 2018, ENTUK 2016, SEOM 2017, CCO 2009 i 2011) w I linii leczenia chorych w dobrym stanie, szczególnie gdy obecne są przerzuty odległe.

1 Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa cetuksymabu (Erbix®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu w leczeniu pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi [REDACTED] w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, [REDACTED]

Zamieszczony w Tab. 1. schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Erbix®].

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dośćli pacjenci (≥ 18 roku życia) z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi [REDACTED] w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego, tj. [REDACTED]
Interwencja (I)	Cetuksymab (preparat Erbix®) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu.
Komparatory (C)	Chemioterapia złożona ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu.
Efekty zdrowotne (O)	W zakresie skuteczności: • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>); • przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>); • kontrola choroby (odpowiedź całkowita, częściowa lub choroba stabilna); • czas do niepowodzenia leczenia; • czas trwania odpowiedzi; • ocena jakości życia. W zakresie tolerancji i bezpieczeństwa:

	• zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Badania RCT.

Przyjęte we wnioskowanym programie lekowym kryteria bardzo dokładnie określają populację odnoszącą największe korzyści z terapii, jednakże ograniczają możliwości odnalezienia odpowiednich opracowań poprzez dopasowanie strategii wyszukiwania oraz selekcję na podstawie abstraktów. Z tego względu w pierwszej kolejności poszukiwano opracowań, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo cetuksymabu (Erbix®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu w leczeniu pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi w [REDACTED] w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, w porównaniu do samej chemioterapii złożonej ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu i dopiero na etapie analizy pełnych tekstów oceniano, czy dostępne są dane dla wnioskowanej populacji spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego, tj.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczano przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 21.08.2018.

Przeszukiwanie baz Medline (Pubmed) i EMBASE prowadzono z wykorzystaniem różnych filtrów w poszczególnych bazach (w przypadku Cochrane Library nie ma potrzeby stosowania filtrów ze względu na wbudowany w tę bazę sposób prezentacji wyników wyszukiwania). W przypadku wyszukiwania opracowań pierwotnych w bazie Medline (Pubmed) zastosowano filtr Cochrane pozwalający na zawężenie wyników do badań RCT. Cochrane nie zdefiniował takiego filtra dla bazy EMBASE, w związku z czym posłużono się filtrami wbudowanymi w bazę. W przypadku wyszukiwania opracowań wtórnych, ze względu na bardzo dużą liczbę wyników, w bazie EMBASE zastosowano bardziej restrykcyjny filtr w stosunku do tego zastosowanego w bazie Medline (Pubmed).

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim i polskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

W przeglądzie opracowań wtórnych zastosowano mniej restrykcyjne kryteria włączenia i wykluczenia niż w przeglądzie opracowań pierwotnych (brak możliwości odnalezienia opracowań wtórnych przy kryteriach określonych tak dokładnie, jak to ma miejsce w przypadku przeglądu opracowań pierwotnych).

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	dośrośli pacjenci (≥ 18. roku życia) z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi w chorobie nawracającej (lub) z przerzutami,	pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku.

* Ocenę tego, czy włączona do badania populacja lub subpopulacja spełnia kryteria włączenia do programu lekowego

przeprowadzono w drugim etapie przeszukiwania, po stwierdzeniu zgodności z kryterium obecności raka płaskonabłonkowego w obrębie głowy i szyi

Brak danych dla

wnioskowanej populacji, spełniające j kryteria włączenia do programu lekowego

nie stanowił uzasadnienia wykluczenia badania z przeglądu, a jedynie ograniczenie analizy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	cetuksymab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu; początkowa dawka cetuksymabu wynosi 400 mg/m² podawane dożylnie; kolejne dawki wynoszą 250 mg/m² podawane co 7 dni; cisplatyna w dawce 100 mg/m² lub karboplatyna AUC5 w skojarzeniu z 5-fluorouracylem w dawce 1000 mg/m² przez 4 dni; cykle podawane co 3 tygodnie; okres zastosowania chemioterapii - do 6 cykli.	cetuksymab, związki platyny lub 5-fluorouracyl podawane w innej dawce niż wskazana we wnioskowanym programie lekowym; cetuksymab podawany jedynie w skojarzeniu ze związkami platyny, brak 5-fluorouracylu; cetuksymab stosowany w obu grupach: zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej.
Komparatory	chemioterapia złożona ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu; cisplatyna w dawce 100 mg/m² lub karboplatyna AUC5 w skojarzeniu z 5-fluorouracylem w dawce 1000 mg/m² przez 4 dni; cykle podawane co 3 tygodnie; okres zastosowania chemioterapii - do 6 cykli.	związki platyny lub 5-fluorouracyl podawane w innej dawce niż wskazana we wnioskowanym programie lekowym.
Punkty końcowe	w zakresie skuteczności: • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>); • przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>); • kontrola choroby (odpowiedź całkowita, częściowa lub choroba stabilna); • czas do niepowodzenia leczenia; • czas trwania odpowiedzi; • ocena jakości życia; w zakresie tolerancji i bezpieczeństwa: • zdarzenia niepożądane.	wyniki będące efektem modelowania (a nie obserwacji); wyniki inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Typ badań	Badania z grupą kontrolną. Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy post hoc badań włączonych do przeglądu.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowe traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.

Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	Opracowania, w których przejrano co najmniej 2 bazy danych spośród (Medline/PubMed, Cochrane, Embase). Opracowania, w których przegląd prac przeprowadzony został przez co najmniej 2 badaczy.	Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanym metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii). Opracowania, w których wykonano przegląd mniej niż 2 baz danych (spośród Medline/PubMed, Cochrane, Embase). Opracowania, w których przegląd wykonano mniej niż 2 badaczy. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Dowolne.	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Typ badań	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i>, <i>real world evidence</i>): • prospektywne; • retrospektywne; • obserwacyjne; • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).	Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace poglądowe. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■■■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■■■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 12). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych[†]. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwiał przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

[†] <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.

2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,[†]
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. Wyniki dotyczące progresji choroby oraz przeżywalności przedstawiono w formie mediany czasu (miesiące), hazardu względnego (*hazard ratio*, HR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p. Wyniki przedstawione jako HR pozostawiono w takiej samej formie jak w badaniu EXTREME. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (*odds ratio*, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel), wartości różnicy ryzyka (*risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności oraz wartości NNTB, tj. liczby pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional beneficial outcome*). Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (MD - *mean difference*) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Liczbę NNTB obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Do wykonania analiz użyto arkusza Excel 2010.

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki przedstawiono w formie ilorazu szans (*odds ratio*, OR) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel), wartości różnicy ryzyka (*risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności oraz wartości NNTH, tj. liczby pacjentów, których poddanie określonej

[†] Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*). Liczbę NNTH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Do wykonania analiz użyto arkusza Excel 2010.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii cetuksymabem stosowanym w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny i 5-fluorouracylu z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

W toku przeszukiwania baz danych 569 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 10 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Dodatkowo w trakcie przeglądu referencji prac zidentyfikowanych w bazach danych odnaleziono 6 publikacje, które ostatecznie nie spełniły kryteriów włączenia do analizy. Spośród wszystkich ocenianych prac do analizy włączono 3 publikacje.

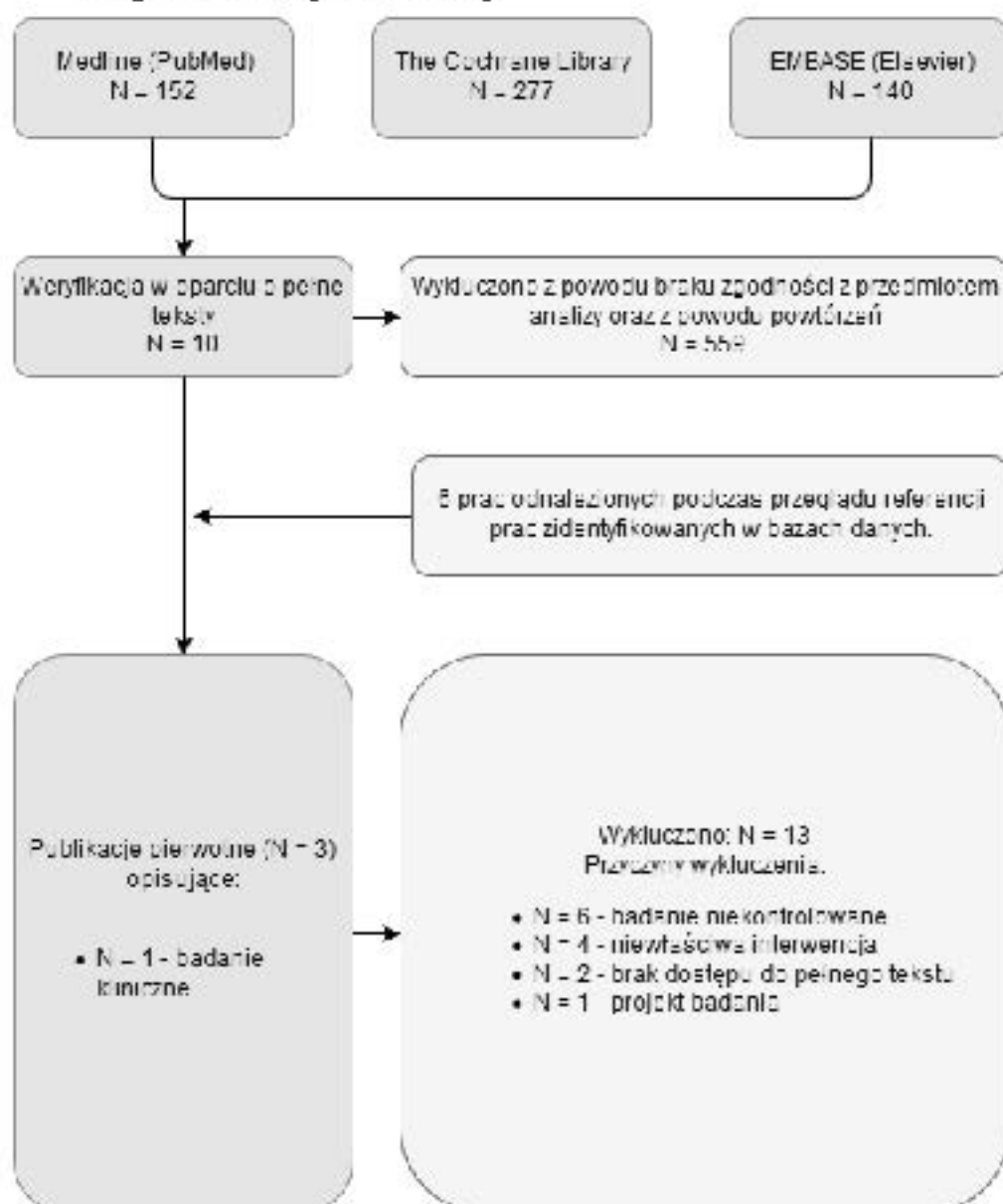
Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny i 5-fluorouracylu włączono:

- 1 badanie - EXTREME, do którego zidentyfikowano 3 publikacje:
 - Vermorken 2008 - główna publikacja;
 - Mesia 2010 - publikacja zawierająca wyniki dotyczące oceny jakości życia;
 - Rivera 2009 - publikacja zawierająca ogólne informacje dotyczące badania EXTREME, w tym wyniki raportowane w głównej publikacji Vermorken 2008.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <http://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.1.2 Badania efektywności praktycznej

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (T.M. i M.D.). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 784 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 12 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Do opracowania włączono 7 prac, które opisywały 7 retrospektywnych badań obserwacyjnych dotyczących zastosowania cetuksymabu w analizowanej populacji.

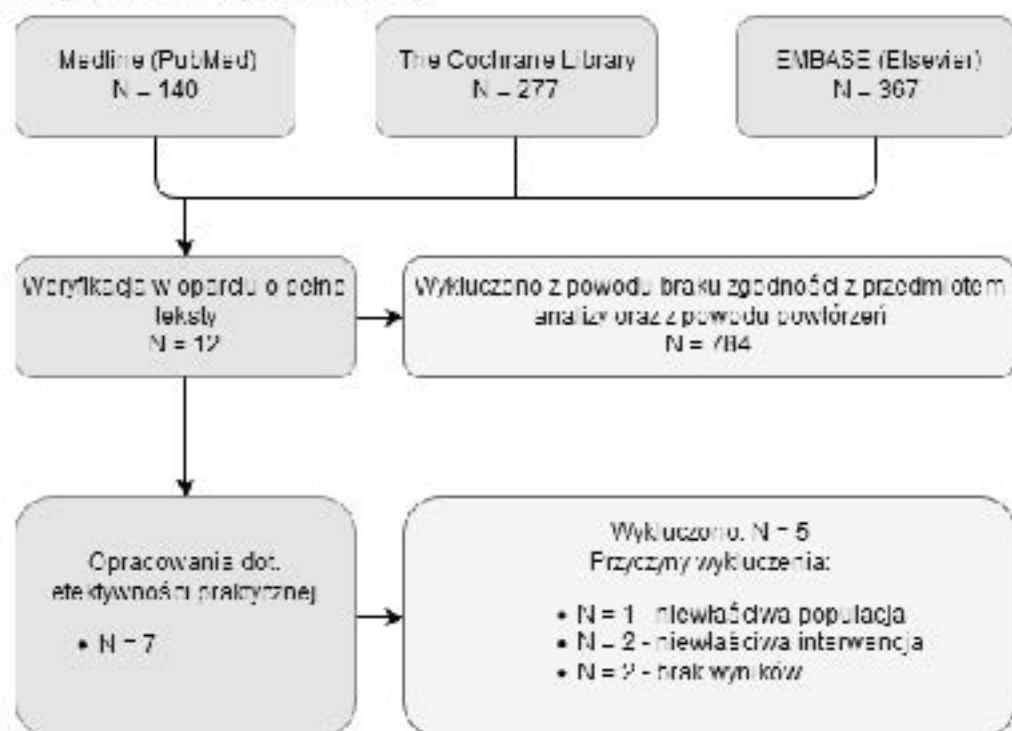
Podsumowując, do analizy efektywności praktycznej cetuksymabu włączono:

- Mutlu 2017;
- Magnes 2017;
- Burgy 2017;
- Yanamoto 2018;
- de Mello 2014;
- Lynggaard 2015;
- van der Linden 2015.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <http://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.1.3 Opracowania wtórne

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), 374 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 12 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do analizy włączono 2 opracowania wtórne, które spełniły predefiniowane kryteria włączenia:

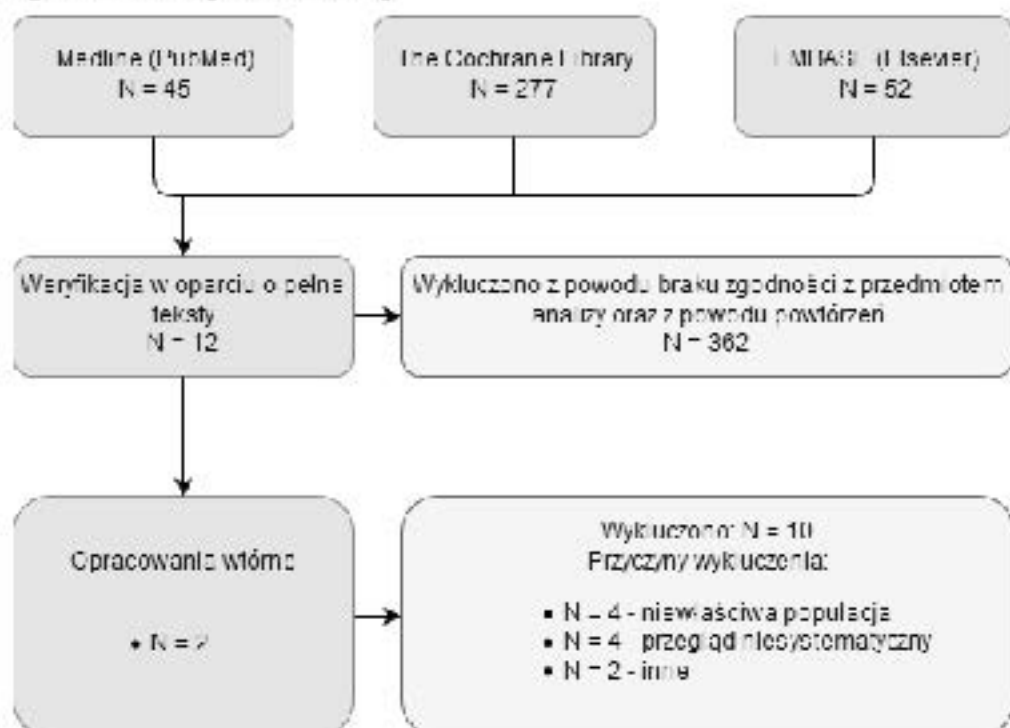
- Cripps 2010;
- Reeves 2011.

Choć w opracowaniach Cripps 2010 i Reeves 2011 uwzględniono szerszą populację, niż pacjenci z chorobą nawracającą i (lub) przerzutową, to zdecydowano o włączeniu tych badań ze względu na osobną analizę danych dla tej grupy pacjentów.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 2 opracowania wtórne, w których analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny i 5-fluorouracylu w populacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, które spełniły predefiniowane kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 3.

Zidentyfikowane opracowania wtórne podsumowano w Tab. 5.

Tab. 5. Opracowania wtórne.

Bada nie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Cripps 2010	Brak źródeł finansowania; brak informacji na temat konfliktu interesów.	Cel: ocena terapii celowanych EGFR stosowanych w leczeniu raka głowy i szyi w III i IV stadium zaawansowania. Przeszukane bazy: Medline, EMBASE, The Cochrane Library, abstraktyz konferencji ASCO 1996-2008, Cancer Medical Association InfoBase, National Guidelines Clearinghouse, referencje odnalezionych badań. Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: 1996-2009.	Populacja: do przeglądu Cripps 2010 włączono badania przeprowadzone w populacji pacjentów z rakiem głowy i szyi w III i IV stadium zaawansowania, w tym pacjentów z chorobą nawracającą (lub) z przerzutami. Intencja: przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi EGFR, w tym cetuksymab. Komparator: radioterapia, chemioterapia, chemioradioterapia, najlepsze leczenie podtrzymujące. Metodyka: RCT II-III fazy opublikowane w formie abstraktu lub dostępne w postaci pełnej publikacji; do przeglądu włączono jedynie publikacje w języku angielskim; w przeglądzie podkreślono, że wyszukiwanie publikacji przeprowadzono dwiema niezależnymi autorami.	Włączone badania dla pacjentów z nawracającą i (lub) przerzutową SCC/H: Vermorken 2008 (EXTREME) i Burtress 2005a - powyższe badanie nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszej analizy (patrz aneks 3). Wyniki: Autorzy przeglądu nie wyłusili syntezy i losowej wyników, jedynie w formie tabelarycznej oraz w sposób opisowy przedstawili wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach uwzględnionych w przeglądzie. W przypadku badania EXTREME: mediana OS dla cetuksymabu + chemioterapii wyniosła 10,1 miesięcy (8,6; 11,2) natomiast dla samej chemioterapii: 7,4 miesięcy (6,4; 8,3), HR=0,80 (0,64; 0,99), p=0,04; mediana PF dla cetuksymabu + chemioterapii wyniosła 5,6 miesięcy (5,0; 6,0), natomiast dla samej chemioterapii 3,3 miesięcy (2,9; 4,3), HR=0,54 (0,43; 0,67), p<0,001; odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią dla cetuksymabu + chemioterapii wyniósł 36%, natomiast dla samej chemioterapii: 20%, OR=2,33 (1,50; 3,60), p<0,001.

				W załączniku ocenę profilu bezpieczeństwa, w badaniu EXTREME częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogólnie była porównywalna w obu badaniach grupach (82% dla cetuksymabu + chemioterapii vs 76% dla chemioterapii). Nie odnotowano również różnic w zakresie częstości występowania następujących, poszczególnych zdarzeń niepożądanych: neutropenia, trombocytopenia, leukopenia, anemia. Jedną kwestią różniącą grupy cetuksymabu istotnie statystycznie częściej doświadczali reakcji skórnych, hipomagnezemia, a także odciepów. Wniosek: Dodanie cetuksymabu do chemioterapii złożonej ze związków platyny i 5-fluorouracylu przyczynia się do polepszenia wyników w grupie pacjentów z nawracającymi i (lub) przerzutowym SCCN.
Reeves 2011	Brak źródeł finansowania; brak konfliktu interesów.	Cel: ocena cetuksymabu stosowanego w terapii na krętko nowotworów głowy i szyi. Przeszukane bazy: PubMed, Cochrane, OVID. Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 2000 roku.	Populacja: populacja pacjentów z nowotworem głowy i szyi, w tym nawracającymi i (lub) z przerzutami. Intervencja: cetuksymab. Komparator: brak danych. Metodyka: do przeglądu włączono jedynie publikacje w języku angielskim; w przeglądzie podkreślono, że wyszukiwanie publikacji przeprowadzono dwiema niezależnymi autorami.	Włączone badania dla pacjentów z SCCN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami¹⁰: Vermorken 2008 (EXTREME) oraz Burtress 2005a, Vermorken 2007, Bourhis 2006, Baselga 2005, Herbst 2005, Shi 2001 - powyższe badania nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy powody wykluczenia przedstawiono w załączniku - rozdziale 10). Wyniki: Autorszy przegląd wykonał zespół i losową wybiórczo. Końcowe wyniki metaanalizy zostały przedstawione łącznie dla wszystkich badań uwzględnionych w przeglądzie. W przypadku badania EXTREME, punkty końcowe omówione w przeglądzie Reeves 2011 (za równo w załączniku skuteczność, jak i bezpieczeństwo) pokrywały się z wynikami opisanymi w przeglądach przedstawionych powyżej. Wniosek: Cetuksymab jest skutecznym w leczeniu SCCN i powinien być stosowany w celu zwiększenia skuteczności standardowego leczenia.

¹⁰ W tabeli omówiono jedynie wyniki uzyskane z badań włączonych do poszczególnych zidentyfikowanych przeglądów, które również spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Ocenę cetuksymabu stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów przeprowadzono na podstawie następujących badań:

- Vermorken 2008 (EXTREME);

- Burtneiss 2005a;
- Vermorken 2007;
- Bourhis 2006;
- Baselga 2005;
- Herbst 2005;
- Shin 2001.

Spośród powyżej wymienionych badań, jedynie badanie EXTREME spełniło kryteria włączenia do niniejszej analizy, z tego względu jedynie jego wyniki omówiono. Pozostałe badania zostały wykluczone, m.in. z powodu niewłaściwej interwencji (szczegółowe informacje przedstawiono w aneksie - rozdziale 10). Drugim powodem ograniczającym możliwość wykorzystania wyników jest szersze zdefiniowanie populacji (pacjenci z SOCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami) w stosunku do wnioskowanej, zgodnej z kryteriami włączenia do programu lekowego



Na podstawie wyników przedstawionych w zidentyfikowanych przeglądach można wnioskować, że dodanie cetuksymabu do chemioterapii złożonej ze związków platyny i 5-fluorouracylu przyczynia się do uzyskania lepszych wyników klinicznych w grupie pacjentów z SOCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. Cetuksymab powodował wydłużenie OS oraz PFS. Ponadto, terapia skojarzona cetuksymabem i chemioterapią opartą na związkach platyny wiąże się ze znacznie większą szansą obiektywnej odpowiedzi na leczenie względem samej chemioterapii. Wyniki wskazują również na korzystny profil bezpieczeństwa cetuksymabu. Jak wynika ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych, częstość występowania zdarzeń niepożądanych, raportowanych w badaniu EXTREME, była porównywalna w obu badanych grupach (publikacja z obserwacji 5-letniej EXTREME wskazuje, że odsetek działań niepożądanych stopnia 3/4 zmniejszył się do 49% w fazie podtrzymującej - szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 5). Pacjenci z grupy cetuksymabu doświadczali częściej jedynie reakcji skórnych, hipomagnezemii, anoreksji oraz sepsy - czyli typowych zdarzeń niepożądanych obserwowanych przy terapii anty-EGFR.

Podsumowując, z dostępnych badań wtórnych wynika, że cetuksymab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny i 5-fluorouracylu stanowi skuteczną oraz bezpieczną opcję terapeutyczną w przypadku leczenia pacjentów z SOCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.

3.3 Raporty opublikowane na stronach agencji

W rozdziale przedstawiono wyniki analiz odnalezionych na stronach internetowych agencji zrzeszonych w INAHTA (The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health), innych agencji oraz organizacji działających w ochronie zdrowia.

Poszukiwano raportów opublikowanych w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Poszukiwanie raportów przeprowadzono dwuetapowo. W pierwszej kolejności poszukiwano raportów dotyczących zastosowania cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny i 5-fluorouracylu, stosowanych w leczeniu populacji pacjentów z SOCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami zdefiniowanej przez wnioskowany program lekowy. Nie odnaleziono raportów/rekomendacji dotyczących populacji zdefiniowanej przez wnioskowany program lekowy, w związku z czym przeprowadzono wyszukiwanie dla szerszej populacji tj. pacjentów z SOCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.

Cetuksymab (Erbix®) w SOCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami refundowany jest 22 krajach EU & EFTA, w tym w krajach o podobnym PKB do Polski (Austria, Belgia, Bułgaria, Chorwacja, Dania, Estonia, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Irlandia, Włochy, Luksemburg, Holandia, Norwegia, Portugalia, Słowacja, Słowenia, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, Wielka Brytania).

3.3.1 NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

Raport NICE został opublikowany 31 sierpnia 2017 roku [NICE 2017]. Głównym badaniem, na podstawie którego przeprowadzono ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa cetuksymabu stosowanego w leczeniu pacjentów z SOCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, było badanie EXTREME.

Cetuksymab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny jest rekomendowany w leczeniu pacjentów z SOCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami pod warunkiem, że nowotwór zaczął się w jamie ustnej (

a firma dostarczy lek zgodnie z umową o dostępie handlowym do NHS England.

Agencja NICE w swojej ocenie zauważyła, że niewielu pacjentów objętych badaniem klinicznym pochodziło z Wielkiej Brytanii, chociaż wielu z nich pochodziło z innych krajów europejskich. Zauważono również, że pacjenci biorący udział w badaniu byli młodszy i sprawniejsi, na podstawie wyższego stanu sprawności Karnofsky'ego (KPS) niż pacjenci w brytyjskiej praktyce klinicznej

Ponadto, komisja wysłuchała ekspertów klinicznych, którzy wskazywali, że większość pacjentów z SOCHN z przerzutami lub chorobą nawracającą w Wielkiej Brytanii była starsza i miała gorszy ogólny stan zdrowia niż osoby rekrutowane do badania EXTREME. Jednak w praktyce pacjenci, u których chemioterapia na bazie platyny byłaby uznana za odpowiednią, byłiby bardziej zbliżeni wiekiem i stanem sprawności do tych w badaniu EXTREME. Ogólnie komisja zaakceptowała dowody od ekspertów klinicznych, że wyniki badania EXTREME będą miały zastosowanie do populacji Wielkiej Brytanii. Odnotowano statystycznie istotną poprawę ogólnego czasu przeżycia związanego z cetuksymabem w całej populacji reprezentowanej w badaniu. Komisja przyjęła, że badanie wykazało skuteczność cetuksymabu w połączeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny u pacjentów z

nawracającym lub przerzutowym SOCHN. Zauważono, że częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w przypadku leczenia cetuksymabem w połączeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny oraz w grupie otrzymującej tylko chemioterapię opartą na platynie była na ogół podobna, z wyjątkiem trądziku i trądzikowego zapalenia skóry, które odnotowano tylko w przypadku chemioterapii opartej na cetuksymabie i platynie. Eksperti kliniczni wskazali, że zdarzenia niepożądane zgłoszone w badaniu były zgodne z obserwowanymi w praktyce klinicznej, gdy cetuksymab był stosowany w miejscowo zaawansowanym SOCHN i raku jelita grubego. [NICE 2017].

3.3.2 HAS (Haute Autorité de santé)

Raport HAS został opublikowany 10 lutego 2010 roku [HAS 2010]. W dokumencie agencji HAS odniesiono się do 3 badań:

- badanie I/II fazy bez grupy kontrolnej (EMR 62202-008), w którym oceniano bezpieczeństwo cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną (cisplatyna/karboplatyna + 5-fluorouracyl). W trakcie tworzenia raportu, powyższe badanie znajdowało się we wczesnej fazie, z tego względu nie zostało ono szczegółowo przeanalizowane w raporcie opublikowanym na stronie HAS;
- badanie III fazy z grupą kontrolną (ECOG E5397): badanie porównujące terapię cetuksymabem + cisplatyna vs cisplatyna + placebo, populacja: pacjenci z SOCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. W zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS) stwierdzono różnicę na korzyść cetuksymabu + cisplatyna, jednak nieistotną statystycznie: cetuksymab + cisplatyna - 4,2 miesiące; cisplatyna + placebo - 2,7 miesiące;
- kluczowe badanie III fazy z grupą kontrolną - EXTREME (EMR 62202-002).

Na podstawie raportu, agencja HAS określiła jako wysoką (fr. important) korzyść kliniczną (SMR) wynikającą z zastosowania leku Erbitux® w leczeniu pacjentów z SOCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. Względny poziom poprawy wynikający z korzyści klinicznej (ASMR), związany z postępem w terapii w analizowanym przez HAS wskazaniu, określono jako umiarkowany (kategoria III).

3.3.3 ZN (Zorginstituut Nederland)

Holenderski College voor zorgverzekeringen (CVZ) opracował raport dotyczący stosowania cetuksymabu w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. Agencja uznała wartość terapeutyczną leku w analizowanej populacji (ECOG PS: 0-1, skala Karnofsky'ego >80%) oraz wskazała na efektywność kosztową leczenia, co przełożyło się na pozytywną opinię. [ZN 2009].

3.3.4 PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)

Raport PBAC, dotyczący wniosku o refundację cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu pacjentów z SOCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami w obrębie jamy ustnej (podgrupa zdefiniowana inaczej niż wskazanie wnioskowane w Polsce), został opublikowany w marcu 2016 roku [PBAC 2016].

Jako dowody kliniczne w ramach powyższego raportu wykorzystano badanie EXTREME w grupie pacjentów z SCCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami oraz analizę *post-hoc* podgrupy pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie jamy ustnej. PBAC wydał negatywną rekomendację ze względu na brak pewności co do wielkości korzyści klinicznej oraz potencjalnie wysoki współczynnik kosztów użyteczności.

3.4 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono jedno kontrolowane badanie kliniczne, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 6. zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badania EXTREME włączonego do analizy.

Tab. 6. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
EXTREME Źródło finansowania Badanie wspierane przez Merck (Darmstadt).	Badanie 3. fazy: randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, równoległe. Interwencje cetuksymab (w dawce 400 mg na metr kwadratowy początkowo, jako 2 godziny wlew dożylny, następnie 250 mg na metr kwadratowy, jako 1-godzinny wlew dożylny na tydzień), displatyna (w dawce 100 mg na m ² powierzchni ciała w dniu 1.) lub karboplatyna (w obzearze pod krzywą 5 mg na mililitr na minutę, jako 1-godzinny wlew dożylny w dniu 1.) plus fluorouracyl (w dawce 1000 mg na metr kwadratowy dziennie przez 4 dni) oo 3 tygodnie przez maksymalnie 6 cykli Komparator displatyna (w dawce 100 mg na m ² powierzchni ciała w dniu 1.) lub karboplatyna (w obzearze pod krzywą 5 mg na mililitr na minutę, jako 1-godzinny wlew dożylny w dniu 1.) plus fluorouracyl (w dawce 1000 mg na metr kwadratowy dziennie przez 4 dni) oo 3 tygodnie przez maksymalnie 6 cykli Czas obserwacji Punkt oddzielenia danych dla badania to 12 marca 2007 r. Hipoteza b.d.	Kryteria włączenia 18 lat lub więcej; potwierdzone histologicznie lub cytologicznie nawracający lub przerzutowy rak płaskonabłonkowy głowy i szyi; niekwalifikowalność do lokalnej terapii; przynajmniej jedna zmiana, która była dwuwymiarowo mierzalna za pomocą tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MRI); wyniki skali Karnofsky'ego wynoszący 70 lub więcej (w skali od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki oznaczają lepsze funkcjonowanie); odpowiednie funkcje hematologiczne, nerkowe i wątrobowe; tkanka nowotworowa, która była dostępna do oceny ekspresji EGFR. Kryteria wykluczenia operacja lub naświetlenie w ciągu poprzednich 4 tygodni; użycie chemioterapii ogólnoustrojowej, o ile nie była częścią leczenia wielomodowego w przypadku choroby nawracającej miejscowo, które zostało zakończone ponad 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; rak rozprzestrzeni; inne jednoczesne stosowane terapie przeciwnowotworowe. Liczba pacjentów N=442 (ITT)	Pierwszy rzędowy Przetrwanie całkowite Pozostałe Przetrwanie bez progresji choroby Najlepsza odpowiedź Kontrola choroby Czas do niepowodzenia leczenia Czas trwania od powiedzi jakości życia Bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Interwencja: rF222 Komparator: rF220	

3.5 Ocena jakości informacji

3.5.1 Ocena jakości opracowań pierwotnych w skali Cochrane

Poniżej przedstawiono analizę ryzyka popełnienia błędu systematycznego we włączonym do przeglądu badaniu z podziałem na następujące typy błędów:

- błąd selekcji;
- błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd przeprowadzania);
- błąd detekcji;
- błąd utraty;
- błąd raportowania.

Przedstawiono także ogólną ocenę ryzyka popełnienia błędu systematycznego dla badania EXTREME.

Ryzyko oceniano zgodnie z kryteriami opisanymi w podręczniku Cochrane [Cochrane Handbook].

Badanie EXTREME cechuje wysokie ryzyko błędu systematycznego. Przyczyną jest brak zaślepienia badaczy, jak i osób badanych. Niemniej należy zauważyć, że z uwagi na charakter pierwszorzędowego punktu końcowego (OS), brak zaślepienia nie powinien wpływać na wnioski płynące z obserwacji.

Szczegółowa ocena ryzyka błędu systematycznego znajduje się w aneksie 10.

3.5.2 Ocena jakości opracowań wtórnych w skali AMSTAR

Ocenę jakości przeglądów systematycznych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR [skala AMSTAR]. Szczegółowa ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR znajduje się w aneksie 11. Poniżej podsumowano wyniki uzyskane dla poszczególnych badań.

Wszystkie zidentyfikowane opracowania wtórne oceniono jako krytycznie niskiej jakości w skali AMSTAR. Do obniżenia punktacji niniejszych przeglądów przyczynił się m.in. brak informacji na temat tego, czy badane zagadnienia oraz kryteria włączenia zostały ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu, brak wykazanych źródeł finansowania, oraz brak listy publikacji wykluczonych z opracowania, a także brak oceny jakości badań włączonych do przeglądu oraz brak oceny tendencji publikacyjnej.

3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analizę oparto na jednym badaniu klinicznym (EXTREME, Vermorken 2008) zidentyfikowanym w przeglądzie systematycznym. Badanie to cechuje podobieństwo jego założeń do warunków

zapisanych we wnioskowanym programie lekowym, [REDACTED]

[REDACTED] Co więcej, każdy z warunków definiujących populację odnoszącą największe korzyści z terapii [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] obejmuje całą populację badania EXTREME. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział w badaniu z populacją określoną poprzez kryteria wnioskowanego programu lekowego, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Przegląd opracowań wtórnych pozwolił na zidentyfikowanie szeregu badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo lub samo bezpieczeństwo dodania cetuksymabu do chemioterapii w SCCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. Opracowania te zakładały szersze kryteria włączenia badań pierwotnych niż przyjęto w niniejszej analizie, czego efektem są różnice w liczbie włączonych badań - we wszystkich opracowaniach wtórnych, obok badania EXTREME, pojawiają się także inne, wykluczone z niniejszej analizy głównie z powodu braku zgodności z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Mimo to, wnioski we wszystkich zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych są spójne z wnioskami płynącymi z niniejszej analizy, tj. dodanie cetuksymabu do chemioterapii złożonej ze związków platyny i 5-fluorouracylu przyczynia się do polepszenia wyników w grupie pacjentów z SCCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.

Zgodnie z wytycznymi EMA [EMA 2012] dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS). Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczącym konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku.

W wytycznych EMA wskazano także, że niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3. i 6. m-cu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta. Zgodnie z wytycznymi FDA z 2007 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych w przypadku badań z jednym analizowanym ramieniem należą [FDA 2007]: odsetek odpowiedzi obiektywnych; odpowiedź całkowita i przeżycie wolne od progresji. Punkty końcowe oceniane w badaniach uwzględnionych w niniejszej analizie pokrywają się

z efektami zdrowotnymi, które zostały uznane przez wyżej wymienione instytucje za istotne w przypadku chorób nowotworowych.

Oceniane w badaniu i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia chorób nowotworowych (zgodnie z wytycznymi EMA i FDA [APD Erbitux]). Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu EXTREME jest przeżycie całkowite, a więc ocena zdarzenia (zgonu), pozwalająca na obiektywne stwierdzenie wzajemnych zależności pomiędzy porównywanymi interwencjami, a jednocześnie punkt końcowy niezwykle istotny z perspektywy zarówno klinicysty, jak i pacjenta [Władysiek 2014].

Podsumowując, spójność zarówno wewnętrzną, jak i zewnętrzną badania EXTREME można określić jako wysoką.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

W przypadku leczenia pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami (w tym w populacji zgodnej z kryteriami włączenia określonymi przez wnioskowany program lekowy) komparatorem dla terapii złożonej z cetuksymabu oraz związków platyny (cisplatyny bądź karboplatyny) i 5-fluorouracylu jest chemioterapia składająca się ze związków platyny (cisplatyny bądź karboplatyny) oraz 5-fluorouracylu.

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu wyłącznie w populacji zdefiniowanej przez wnioskowany program lekowy. Zidentyfikowano natomiast jedno badanie - EXTREME oceniające skuteczność i bezpieczeństwo cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu w porównaniu do wskazanego powyżej schematu w leczeniu pacjentów z SOCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami (r/m SOCHN), a więc w populacji szerszej, niż zdefiniowana przez program. Do badania zakwalifikowano 442 pacjentów:

- 222 pacjentów do grupy otrzymującej cetuksymab + związki platyny (cisplatynę otrzymało 149 pacjentów, w trakcie przyjmowania leczenia 10% pacjentów otrzymujących cisplatynę nie tolerowało powyższego związku, z tego względu zmieniono im leczenie na karboplatynę) + 5-fluorouracyl; 3 pacjentów z grupy cetuksymab + związki platyny + 5-fluorouracyl nie otrzymało żadnego leczenia;
- 220 pacjentów do grupy otrzymującej chemioterapię złożoną ze związków platyny (cisplatynę otrzymało 135 pacjentów, w trakcie przyjmowania leczenia 15% pacjentów otrzymujących cisplatynę nie tolerowało powyższego związku, z tego względu zmieniono im leczenie na karboplatynę) + 5-fluorouracyl; 5 pacjentów z grupy związki platyny + 5-fluorouracyl nie otrzymało żadnego leczenia.

Pacjenci otrzymywali maksymalnie 6 cykli chemioterapii. Pacjenci, którzy przerwali leczenie przed stwierdzeniem progresji choroby pozostawali w badaniu, a ich kontrole odbywały się co 6 tygodni, aż do momentu stwierdzenia progresji. Po maksymalnie 6 cyklach chemioterapii, pacjenci z grupy cetuksymabu, którzy wykazywali co najmniej stabilną chorobę, otrzymywali cetuksymab w monoterapii, aż do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnych objawów toksycznych. Pacjenci z grupy samej chemioterapii, po maksymalnie 6 cyklach, nie otrzymywali dalej żadnego aktywnego leczenia, lecz byli obserwowani do czasu progresji choroby.

Pacjenci w grupie cetuksymabu otrzymali 5 cykli chemioterapii (mediana), natomiast pacjenci otrzymujący wyłącznie chemioterapię otrzymali jej 4 cykle (mediana).

Mediany czasów trwania leczenia w poszczególnych grupach oraz względne intensywności leczenia zebrano w Tab. 7.

Tab. 7. Czasy trwania leczenia oraz względne intensywności dawki w obu grupach.

Grupa	Mediana czasu trwania leczenia (zakres międzykwartylowy) [w tygodniach]			Względna intensywność dawki $\geq 80\%$ [udział % pacjentów]		
	CET	Ospłatyra/ karboplatyna	5-FU	CET	Ospłatyra/ karboplatyna	5-FU
CET+FLA + 5-FU	18 [*] (8-29)	15 (6-19)/ 18 (10-19)	17 (8-18)	84 ^{**}	89/93	83
FLA + 5-FU	-	12 (6-19)/ 13 (9-18)	13 (6-18)	-	86/80	84

^{*} 11 tygodni w fazie monoterapii. ^{**} 82% w fazie monoterapii.

Mediana czasu obserwacji w grupie przyjmującej cetuksymab wynosiła 19,1 miesiący, zaś w grupie otrzymującej wyłącznie chemioterapię - 18,2 miesiący. W przypadku pacjentów, których długość życia przekroczyła maksymalną datę obserwacji założoną w badaniu (którzy wciąż żyli po 12 marca 2007), minimalny czas obserwacji wyniósł 12,9 miesiący, a maksymalny 26,0 miesiący.

4.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność cetuksymabu stosowanego w leczeniu pacjentów z r/m SCCHN w skojarzeniu ze związkami platyny oraz 5-fluorouracylem porównywano z terapią składającą się jedynie ze związków platyny oraz 5-fluorouracylu pod względem następujących punktów końcowych:

pierwszorzędowy punkt końcowy:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) - czas od randomizacji do zgonu;

drugorzędowe punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) - czas od randomizacji do radiologicznego potwierdzenia progresji bądź zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 60 dni od randomizacji lub kontroli;
- odpowiedź całkowita bądź częściowa utrzymująca się co najmniej 4 tygodnie;
- kontrola choroby - odpowiedź całkowita, częściowa lub stabilna choroba;
- czas do niepowodzenia leczenia - czas od randomizacji do wystąpienia jednego z predefiniowanych zdarzeń: progresja choroby stwierdzona przez badacza, progresja choroby prowadząca do przerwania badania, przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych, rozpoczęcie innej terapii przeciwnowotworowej, wycofanie zgody albo zgon w ciągu 60 dni od końcowej oceny nowotworu lub od randomizacji;
- czas trwania odpowiedzi - czas od momentu udokumentowania całkowitej lub częściowej odpowiedzi do pierwszego wystąpienia progresji choroby lub do zgonu;
- ocena jakości życia.

Odpowiedź na leczenie oceniana była za pomocą badań obrazowych przy użyciu tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego przeprowadzanych co 6 tygodni, licząc od początku leczenia. Możliwe było także wykonywanie badań obrazowych co 4 tygodnie oraz wtedy, gdy podejrzewano progresję choroby. Po stwierdzeniu progresji choroby, dane (fakt

przeżycia, przyjmowane leki) zbierane były w czasie wizyt kontrolnych co 3 miesiące. Datą przerwania obserwacji (ang. *data cut-off point*) był 12 marca 2007.

Wyniki poszczególnych analiz, pochodzące bezpośrednio z badania EXTREME, przedstawiono w podrozdziałach poniżej. Proces randomizacji stratyfikowano biorąc pod uwagę stan sprawności pacjenta określony skalą Karnofsky'ego (<80 oraz ≥80), co odzwierciedlone jest również w przytoczonych z badania wartościach p, HR oraz OR.⁵

Mediana OS, PFS oraz czasu do niepowodzenia leczenia obliczone zostały przy pomocy metody Kaplana-Meiera.

Różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

4.1.1 Przeżycie całkowite

Mediana OS w grupie przyjmującej cetuksymab oraz chemioterapię wyniosła 10,1 miesiący i była wyższa o 2,7 miesiąca od mediany OS zaobserwowanej w grupie przyjmującej wyłącznie chemioterapię, równej 7,4 miesiący. Iloraz ryzyka w grupie przyjmującej cetuksymab oraz chemioterapię względem grupy otrzymującej wyłącznie chemioterapię wyniósł HR=0,80 (95%CI: 0,64; 0,99); p=0,04, co oznacza, że w grupie stosującej cetuksymab ryzyko zgonu było istotnie statystycznie niższe o 20% niż w grupie przyjmującej wyłącznie chemioterapię. Wyniki przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Mediana OS (miesiące) oraz wartość HR.

CET+PLA+5-FU		PLA+5-FU		HR (95% CI)	Wartość p ^{***}
N	Mediana (95%CI) [*] [mies.]	N	Mediana (95%CI) [*] [mies.]		
222	10,1 (8,6; 11,2)	220	7,4 (6,4; 8,3)	0,80 (0,64; 0,99)	0,04

^{*} Mediany OS obliczono przy użyciu metody Kaplana-Meiera. ^{***} Wartość p obliczono przy użyciu testu log-rank.

Dodatkowo przeprowadzono również analizę w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyki wyjściowej pacjentów. W przypadku większości analizowanych podgrup pacjentów uzyskano wydłużenie mediany czasu OS w grupie cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią względem grupy złożonej z samej chemioterapii (wyjątek stanowi grupa pacjentów z ogniskiem pierwotnym w krtaniowej części gardła). Zestawienie wyników dla wszystkich rozważanych subpopulacji przedstawiono w Tab. 9.

⁵ Analiza statystyczna (opis założeń statystycznych do badania klinicznego, umożliwiających dobór odpowiedniej próby, czyli liczby pacjentów):

W ramach założeń analizy statystycznej do badania EXTREME, przyjęto, że przy medianie przeżycia wynoszącej 7 miesięcy oraz przy założeniu, że dodanie cetuksymabu do chemioterapii złożonej ze związków platyny oraz 5-fluorouracylu przyczynia się do wzrostu mediany przeżycia w przybliżeniu o 36%, oszacowano, że potrzeba 340 zgonów, by zapewnić moc statystyczną 80% do wykrycia różnic w teście dwustronnym, przy poziomie istotności: p=0,05.

Tab. 9. Mediana OS (miesiące) oraz wartość HR – analiza w podgrupach.

EXTREME		Liczba pacjentów	CET+PLA+5-FI	PLA+5-FI	HR (95% CI)
Wiek	<65	365	10,5	7,3	0,74 (0,59; 0,94)
	≥65	77	9,1	7,8	1,07 (0,65; 1,77)
Stopień sprawności wg skali Karnofsky'ego	<80	52	6,3	4,4	1,14 (0,64; 2,04)
	≥80	390	10,6	7,9	0,75 (0,60; 0,94)
Rodzajowy związek platyny	displatyna	284	10,6	7,3	0,69 (0,53; 0,91)
	kartoplatyna	149	9,7	8,3	0,98 (0,69; 1,41)
Wcześniejsze leczenie (dotyczy wcześniejszego stosowania leków u chorych miejscowo zaawansowanym nowotworem)	chemioterapia recydjująca	57	10,7	6,3	0,82 (0,46; 1,49)
	radiochemioterapia	129	8,6	7,5	0,90 (0,61; 1,34)
Ograniczenie pierwotne	jęmień ustny	88	11,0	4,4	0,42 (0,26; 0,67)
	ustna część gardła	149	10,9	7,9	0,88 (0,58; 1,28)
	krtani	111	8,6	8,4	0,99 (0,65; 1,51)
	krtaniowa część gardła	62	8,4	8,9	1,14 (0,64; 2,04)
Zróżnicowanie nowotworu	dobrze lub średnio zróżnicowany	269	9,5	6,5	0,72 (0,55; 0,94)
	słabo zróżnicowany	92	10,8	9,4	1,00 (0,62; 1,60)
Wyjściowa masa ciała	≤ mediany	129	7,4	5,9	0,86 (0,59; 1,24)
	> mediany	96	13,9	9,2	0,70 (0,43; 1,12)
Udział komórek z wykrywalnym EGFR	>0 do <40%	64	10,9	7,8	0,72 (0,40; 1,28)
	≥40%	341	10,1	7,1	0,75 (0,59; 0,96)

Dodatkowo przeprowadzono analizę wyników (dane nieopublikowane) dla subpopulacji odpowiadającej populacji docelowej, spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego

4.1.2 Przeżycie wolne od progresji

Mediana czasu PFS w grupie przyjmującej cetuksymab oraz chemioterapię wyniosła 5,6 miesięcy i była wyższa o 2,3 miesiąca od mediany PFS zaobserwowanej w grupie przyjmującej wyłącznie chemioterapię, równej 3,3 miesiąca. Iloraz ryzyka w grupie przyjmującej cetuksymab oraz chemioterapię względem grupy otrzymującej wyłącznie chemioterapię wyniósł $HR=0,54$ (95%CI: 0,43; 0,67); $p<0,001$, co oznacza, że w grupie stosującej cetuksymab ryzyko progresji choroby lub zgonu było istotnie statystycznie niższe o 46% niż w grupie przyjmującej wyłącznie chemioterapię. Wyniki przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Mediana czasu PFS (miesiące) oraz współczynnik HR.

CET+PLA+5-FU		PLA+5-FU		HR (95% CI)	Wartość p ^{***}
N	Mediana (95% CI) [*] [mies.]	N	Mediana (95% CI) [*] [mies.]		
222	5,6 (5,0; 6,0)	220	3,3 (2,9; 4,3)	0,54 (0,43; 0,67)	<0,001

^{*} Mediany PFS obliczono przy użyciu metody Kaplana-Meiera. ^{***} Wartość obliczono przy użyciu testu log-rank.

Dodatkowo przeprowadzono również analizę w podgrupach wyróżnionych na podstawie charakterystyki wyjściowej pacjentów. We wszystkich analizowanych podgrupach pacjentów uzyskano wydłużenie mediany czasu PFS w grupie cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią względem grupy przyjmującej samą chemioterapię (w przypadku niektórych

różnica nie była istotna statystycznie). Zestawienie wyników dla wszystkich rozważanych subpopulacji przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Mediana PFS (miesiące) oraz wartość HR - analiza w podgrupach.

EXTREME		Liczba pacjentów	CET+PLA+S-FI	PLA+S-FI	HR (95% CI)
Wiek	<65	365	5,7	3,3	0,54 (0,43; 0,69)
	≥65	77	4,2	3,2	0,65 (0,38; 1,12)
Stopień sprawności wg skali Karnofsky'ego	<80	52	3,9	2,1	0,39 (0,20; 0,79)
	≥80	390	5,7	3,8	0,55 (0,44; 0,70)
Podawany związek platyny	displatyna	284	5,8	3,8	0,54 (0,41; 0,72)
	karto platyna	149	5,3	3,2	0,50 (0,35; 0,72)
Wcześniejsze leczenie (dotyczy wcześniejszego stosowania leków u chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem)	chemioterapia nasadowa	57	5,9	3,6	0,45 (0,24; 0,83)
	radiochemioterapia	129	4,8	3,0	0,51 (0,34; 0,77)
Źródło pierwotne	jama ustna	88	6,1	2,8	0,34 (0,21; 0,55)
	ustna część gardła	149	5,9	4,3	0,50 (0,34; 0,74)
	krtani	111	5,4	4,1	0,67 (0,43; 1,06)
	krtaniowa część gardła	62	5,7	4,1	0,80 (0,44; 1,47)
Zróżnicowanie nowotworu	dobrze lub średnio zróżnicowany	269	5,3	3,1	0,59 (0,44; 0,78)
	słabo zróżnicowany	92	5,9	4,6	0,63 (0,39; 1,00)
Wyjściowa jakość życia	≤ średnia	129	4,1	2,9	0,73 (0,49; 1,09)
	> średnia	96	5,9	5,1	0,40 (0,25; 0,65)
Udział komórek z wykrywalnym EGFR	>0 to <40%	64	5,7	4,1	0,60 (0,33; 1,06)
	≥40%	341	5,7	3,1	0,47 (0,37; 0,61)

Dodatkowo przeprowadzono analizę wyników (dane nieopublikowane) dla subpopulacji zgodnej z definicją populacji docelowej, spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego

4.1.3 Odpowiedź całkowita lub częściowa utrzymująca się co najmniej 4 tygodnie

Analiza wykazała, że wśród pacjentów otrzymujących cetuksymab wraz z chemioterapią istotnie statystycznie częściej stwierdzano odpowiedź całkowitą bądź częściową utrzymującą się co najmniej 4 tygodnie (ang. *best response*) w stosunku do grupy przyjmującej wyłącznie chemioterapię. Wyniki przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź całkowitą bądź częściową utrzymującą się co najmniej 4 tygodnie.

CET + PLA + 5-FU		PLA + 5-FU		OR (95% CI)	Wartość p dla OR	RD (95% CI)	Wartość p dla RD	HHTB (95% CI)
N	n (%) ^a	N	n (%) ^a					
222	80 (36,0)	220	44 (20,0)	2,25 (1,47; 3,46)	<0,001	16,04 (7,80; 24,27)	<0,001	6,24 (4,12; 12,82)

^a Liczba pacjentów w szacowaniu na podstawie odsetków podanych w publikacji Vermorken 2008 (badanie EXTREME), pominięto wartości 95% CI podane w publikacji.

4.1.4 Kontrola choroby (odpowiedź całkowita, częściowa lub choroba stabilna)

Analiza wykazała, że wśród pacjentów otrzymujących cetuksymab wraz z chemioterapią istotnie statystycznie częściej stwierdzano kontrolę choroby (odpowiedź całkowitą, częściową lub stabilną chorobę) w stosunku do grupy przyjmującej wyłącznie chemioterapię. Wyniki przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono kontrolę choroby (odpowiedź całkowitą, częściową lub chorobę stabilną).

CET + PLA + 5-FU		PLA + 5-FU		OR (95% CI)	Wartość p dla OR	RD (95% CI)	Wartość p dla RD	HHTB (95% CI)
N	n (%) ^a	N	n (%) ^a					
222	180 (81,1)	220	132 (60,0)	2,86 (1,86; 4,40)	<0,001	21,08 (12,81; 29,35)	<0,001	4,74 (3,41; 7,81)

^a Liczba pacjentów w szacowaniu na podstawie odsetków podanych w publikacji Vermorken 2008 (badanie EXTREME), pominięto wartości 95% CI podane w publikacji.

¹¹ W całej populacji objętej badaniem wartości te wynosiły odpowiednio 5,6 i 3,3 miesiący.

¹² W całej populacji objętej badaniem iloraz ten był wyraźnie wyższy i wynosił HR=0,54 (95%CI: 0,43; 0,67).

4.1.5 Czas do niepowodzenia leczenia

Mediana czasu do niepowodzenia leczenia w grupie przyjmującej cetuksymab oraz chemioterapię wyniosła 4,8 miesiące i była wyższa o 1,8 miesiąca od mediany zaobserwowanej w grupie przyjmującej wyłącznie chemioterapię, równej 3,0 miesiące. Iloraz ryzyka w grupie przyjmującej cetuksymab oraz chemioterapię względem grupy otrzymującej wyłącznie chemioterapię wyniósł HR=0,59 (95%CI: 0,48; 0,73); $p<0,001$, co oznacza, że w grupie stosującej cetuksymab ryzyko niepowodzenia leczenia było istotnie statystycznie niższe o 41% niż w grupie przyjmującej wyłącznie chemioterapii. Wyniki przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Mediana czasu do niepowodzenia leczenia (miesiące) oraz współczynnik HR.

CET+PLA+5-FI		PLA+5-FI		I R (95% CI)	Wartość p ^{***}
N	Mediana (95% CI) [*] [mies.]	N	Mediana (95% CI) [*] [mies.]		
222	4,8 (4,0; 5,6)	220	3,0 (2,8; 3,4)	0,59 (0,48; 0,73)	<0,001

^{*} Mediany czasu do niepowodzenia leczenia obliczono przy użyciu metody Kaplana-Meiera. ^{***} Wartość p obliczono przy użyciu testu log-rank.

4.1.6 Czas trwania odpowiedzi

Mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie przyjmującej cetuksymab oraz chemioterapię wyniosła 5,6 miesiące i była wyższa o 0,9 miesiąca od mediany zaobserwowanej w grupie przyjmującej wyłącznie chemioterapię, równej 4,7 miesiące. Iloraz ryzyka w grupie przyjmującej cetuksymab oraz chemioterapię względem grupy otrzymującej wyłącznie chemioterapię wyniósł HR=0,76 (95%CI: 0,50; 1,17); $p=0,21$, co oznacza, że nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie tego punktu końcowego. Wyniki przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Mediana czasu trwania odpowiedzi (miesiące) oraz współczynnik HR.

CET+PLA+5-FI		PLA+5-FI		I R (95% CI)	Wartość p ^{***}
N	Mediana (95% CI) [*] [mies.]	N	Mediana (95% CI) [*] [mies.]		
62	5,6 (4,7; 6,0)	36	4,7 (3,6; 5,9)	0,76 (0,50; 1,17)	0,21

^{*} Mediany czasu trwania odpowiedzi obliczono przy pomocy metody Kaplana-Meiera. Dane dostępne były jedynie dla 62 pacjentów w grupie cetuksymabu oraz 36 pacjentów w grupie przyjmującej wyłącznie chemioterapię; dla tych pacjentów dostępne były w czasie przeprowadzania analizy dane dotyczące progresji choroby.

^{***} Wartość p obliczono przy użyciu testu log-rank.

4.1.7 Ocena jakości życia

Ocena jakości życia opisana została w publikacji Mesia 2010. W ocenie wykorzystano dwa kwestionariusze zaproponowane przez European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC):

- QoL Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30 version 3.0) - kwestionariusz swoisty dla pacjentów z nowotworami, uzupełniany samodzielnie przez chorego, składający się z 30 pytań dotyczących ogólnego stanu zdrowia/oceny jakości życia (ang. *global health status/QoL*), poszczególnych obszarów aktywności życiowej (funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w danej roli, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie poznawcze, funkcjonowanie społeczne), trzech wielopunktowych (ang. *multi-item symptom scale*) skal dotyczących objawów takich jak zmęczenie, biegunka/nudności oraz ból, a także 6 skal jednopunktowych (ang. *single-item symptom scale*) dotyczących duszności, bezsenności, utraty apetytu, zaparcí, biegunki i problemów finansowych (pytania przedstawiono w aneksie 14).
- QLQ-Head and Neck 35 (QLQ-H&N35) - kwestionariusz swoisty dla pacjentów z nowotworami szyi lub głowy, zawierający 35 pytań, powiązanych z 7 wielopunktowymi (ang. *multi-item symptom scale*) skalami objawowymi (ból, trudności w połykaniu, czuciu (ang. *sense*), mowie, jedzeniem w miejscach publicznych, kontaktami społecznymi, zredukowaną seksualnością), oraz 11 skalami jednopunktowymi (skale proste dotyczące problemów z zębami, otwieraniem ust, suchością w ustach, lepką śliną, kaszlem, złym samopoczuciem, zapotrzebowaniem na leki przeciwbólowe, suplementy diety, karmieniem dojelitowym, utratą wagi bądź przybraniem na wadze) (pytania przedstawiono aneksie 15).

Wszystkie wyniki otrzymano z wzajemnie wykluczających się zestawów elementów, w skali od 0 do 100, poprzez przekształcenie liniowe. Wyższe wyniki w zakresie ogólnego stanu zdrowia/oceny jakości życia i skal dotyczących funkcjonowania oznaczają lepszy stan pacjenta, natomiast w zakresie skal objawowych ich większe nasilenie. Uczestnicy badania uzupełniali kwestionariusze:

- w momencie startu badania,
- 1 dnia 3. cyklu chemioterapii,
- po 6 i 12 miesiącach od randomizacji,
- podczas pierwszej kontroli po 6 tygodniach po zakończeniu chemioterapii,
- oraz podczas końcowej oceny nowotworu.

W publikacji Mesia 2010 przedstawiono wyniki dla 3. cyklu oraz 6. miesiąca.

Dla punktów czasowych: „po 6 tygodniach od zakończenia chemioterapii” oraz „w 12. miesiącu badania”, odsetek pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusz był niewielki i uniemożliwił przeprowadzenie prawidłowej analizy.

Przyjęta do weryfikacji hipoteza zerowa zakładała brak różnic pomiędzy badanymi grupami pacjentów (grupą przyjmującą cetuksymab oraz chemioterapię a grupą przyjmującą wyłącznie chemioterapię). Populację ITT stanowili pacjenci, dla których dostępne były wypełnione kwestionariusze (N=361, przy czym N=291 w przypadku kwestionariusza QLQ-C30 oraz N=289 w przypadku kwestionariusza QLQ-H&N35). Podstawowe dane demograficzne dla pacjentów uwzględnionych podczas oceny jakości życia były podobne do danych demograficznych przedstawionych dla populacji ITT z badania EXTREME.

Analiza dostępności danych

80% uczestników badania wzięło udział w części oceniającej jakość życia, a spośród 812 uzupełnionych kwestionariuszy, 60% zostało poddanych ocenie. Liczba dostępnych danych została też ograniczona przez brak możliwości przeprowadzenia oceny jakości życia na Węgrzech (n=43), Słowacji (n=4) i Ukrainie (n=34), co spowodowane było brakiem oficjalnych tłumaczy kwestionariuszy (prawie 20% uczestników badania; 80% populacji ITT uzupełniło przynajmniej jeden kwestionariusz). Trudności w przeprowadzeniu oceny jakości życia są uzasadnione, biorąc pod uwagę ciężki stan pacjentów oraz wysokie ryzyko zgonu. Analiza przyczyn będących powodem brakujących danych końcowych (ang. *monotone missing data*) przeprowadzona przez autorów publikacji Mesia 2010 wykazała zależność między gorszym ogólnym stanem zdrowia/jakością życia a większym prawdopodobieństwem przerwania udziału w tej części badania, przy czym nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między analizowanymi grupami. Wnioski te potwierdziła analiza mieszanych schematów (ang. *pattern-mixture analysis*). Nie wykazano natomiast zależności między brakującymi danymi pośrednimi (ang. *intermittent missing data*) a ogólnym stanem zdrowia/jakością życia pacjentów. Ponadto, ocena jakości życia nie była obowiązkowa w badaniu.

4.1.7.1 Wyniki kwestionariusza QLQ-C30

Różnice w zakresie średniego wyniku dla ogólnego stanu zdrowia/oceny jakości życia (ang. *global health status/QoL*) w momencie rozpoczęcia 3. cyklu chemioterapii pomiędzy grupą otrzymującą cetuksymab oraz chemioterapię a grupą przyjmującą wyłącznie chemioterapię, pozostały na podobnym poziomie jak w momencie rozpoczęcia badania i nie osiągnęły progu istotności statystycznej (trend odczytany z wykresu).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic na niekorzyść cetuksymabu w żadnej ze skal dotyczących funkcjonowania oraz skal objawowych w momencie rozpoczęcia 3. cyklu chemioterapii w zakresie średniego wyniku z poszczególnych elementów kwestionariusza (nie przedstawiono w publikacji wartości dla funkcjonowania w danej roli, funkcjonowania emocjonalnego, funkcjonowania poznawczego oraz żadnej z jednopytaniowych skal objawowych; zmiany funkcjonowania społecznego przedstawiono na wykresie).

Różnice wyników w zakresie funkcjonowania fizycznego i wielopunktowych skal objawowych związanych ze zmęczeniem, nudnościami i wymiotami oraz bólem, uzyskanych za pomocą kwestionariusza QLQ-C30, wskazują na istotne statystycznie lepszą jakość życia związaną z analizowanymi parametrami w grupie przyjmującej cetuksymab oraz chemioterapię w stosunku do grupy przyjmującej wyłącznie chemioterapię.

Różnice te tracą istotność statystyczną po skorygowaniu ich o wartości zebrane w momencie rozpoczęcia badania. Wyniki przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Wyniki kwestionariusza QLQ-C30 w zakresie funkcjonowania fizycznego i wielopunktowych skal objawowych związanych ze zmęczeniem, nudnościami i wymiotami oraz bólem w momencie rozpoczęcia 3. cyklu chemioterapii.

Domena	CET + PLA + 5-FU N=152*	PLA + 5-FU N=139*	Różnica (95%CI)	Wartość p	Różnica skorygowana* (95%CI)	Wartość p
Funkcjonowanie fizyczne**	67,46 (79)	59,72 (64)	7,74 (0,69; 14,79)	0,0017	1,23 (-6,26; 8,72)	0,7453

Domena	CET + PLA + 5-FU N=152 ^a	PLA + 5-FU N=139 ^a	Różnica (95%CI)	Wartość p	Różnica skorygowana [#] (95%CI)	Wartość p
Zmęczenie ^{***}	48,12 (80)	58,70 (64)	-10,58 (-19,24; -1,92)	0,0169	-5,54 (-15,11; 4,03)	0,2547
Nudności i wymioty ^{***}	19,99 (79)	26,66 (64)	-6,67 (-13,27; -0,06)	0,0478	-6,49 (-14,15; 1,18)	0,0965
Ból ^{***}	22,98 (80)	35,72 (64)	-12,79 (-22,35; -3,24)	0,0090	-10,35 (-20,99; 0,29)	0,0566

^a Wyniki uzyskane metodą najmniejszych kwadratów (LS, ang. least squares), w nawiasie podano liczebności pacjentów bez brakujących danych (nie wykorzystano w modelu wieloczynnikowym).

^{**} Brak istotności statystycznej wyników w pozostałych obszarach funkcjonowania: skala funkcjonowania emocjonalnego, społecznego, poznawczego (brak wartości w publikacji). W przypadku funkcjonowania fizycznego wyższe wyniki oznaczają większą funkcjonalność.

^{***} Wyższe wyniki oznaczają większe nasilenie objawów.

[#] Różnica skorygowana o wartości wyjściowe.

Odnotowano istotne statystycznie różnice w zakresie średniego wyniku dla ogólnego stanu zdrowia/oceny jakości życia (ang. *global health status/QoL*) w 6 miesiącu obserwacji (różnica równa 12,81; $p=0,0399$) na korzyść grupy otrzymującej cetuksymab oraz chemioterapię w stosunku do grupy przyjmującej wyłącznie chemioterapię.

Różnica traci istotność statystyczną w momencie skorygowania o wartości wyjściowe (różnica po skorygowaniu 7,22; $p=0,2842$).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic na niekorzyść cetuksymabu w żadnej ze skal dotyczących funkcjonowania oraz skal objawowych w 6 miesiącu obserwacji w zakresie średniego wyniku z poszczególnych elementów kwestionariusza (nie przedstawiono w publikacji wartości dla funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania w danej roli, funkcjonowania emocjonalnego, funkcjonowania poznawczego oraz żadnej z jednopunktowych skal objawowych; zmiany funkcjonowania społecznego przedstawiono na wykresie).

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie największego upośledzenia funkcjonowania i najniższej oceny stanu zdrowia/jakości życia odnotowanych po rozpoczęciu badania (ang. *the mean worst post-baseline scores*). Z kolei wyniki dotyczące najlepszego funkcjonowania i najlepszej oceny stanu zdrowia/jakości życia odnotowanych po rozpoczęciu badania (ang. *the mean best post-baseline scores*) konsekwentnie wskazywały na korzyści z leczenia cetuksymabem (różnice nie osiągnęły progu istotności statystycznej).

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie największego nasilenia objawów (wchodzących w skład wielopunktowych skal objawowych: zmęczenie, biegunka/nudności, ból) odnotowanych po rozpoczęciu badania (ang. *the mean worst post-baseline scores*). Nie stwierdzono również różnic w zakresie średniej zmiany pomiędzy wartością wyjściową a wynikiem wskazującym na największe nasilenie objawów od początku badania (ang. *the mean change from baseline to worst post-baseline symptom scores*).

Nie stwierdzono też różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie średniej zmiany pomiędzy wartością wyjściową a wynikiem wskazującym na

największe nasilenie objawów od początku badania (ang. *the mean change from baseline to worst post-baseline symptom scores*) dla jednopytaniowych skal objawowych.

Analiza przeprowadzona z wykorzystaniem analizy mieszaniny schematów (ang. *pattern-mixture analysis*) przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu, wykazała różnice przekraczające próg istotności statystycznej, na korzyść cetuksymabu w zakresie ogólnego stanu zdrowia/oceny jakości życia ($p=0,0415$). Nie wykazała natomiast różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w zakresie funkcjonowania społecznego, co sugeruje, że dodanie cetuksymabu do chemioterapii opartej na platynie nie wpływa negatywnie na funkcjonowanie pacjentów w kontekście społecznym.

4.1.7.2 Wyniki kwestionariusza QLQ-H&N35

4.1.7.2.1 Wielopunktowe skale objawowe

4.1.7.2.1.1 Analiza średnich wyników uzyskanych w zakresie poszczególnych skal

Nie stwierdzono istotnych statycznie różnic na niekorzyść cetuksymabu w zakresie średnich wyników od początku badania w żadnej z wielopunktowych skal objawowych kwestionariusza QLQ-H&N35 w momencie rozpoczęcia 3. cyklu chemioterapii w zakresie średniego wyniku z poszczególnych elementów kwestionariusza (nie przedstawiono w publikacji wartości dla skal związanych z czuciem, kontaktami społecznymi i zredukowaną seksualnością).

Różnice wyników w zakresie złożonych skal objawowych związanych z bólem, problemami z połykaniem, mową oraz jedzeniem w miejscach publicznych, uzyskanych za pomocą kwestionariusza QLQ-H&N35 w 3. cyklu chemioterapii wskazują na istotnie statystycznie lepszą jakość życia związaną z analizowanymi parametrami w grupie przyjmującej cetuksymab oraz chemioterapię w stosunku do grupy przyjmującej wyłącznie chemioterapię. Wyniki dla skal związanych z bólem i połykaniem zostały potwierdzone także w analizie średniej zmiany pomiędzy wartością wyjściową a wynikiem wskazującym na największe nasilenie objawów od początku badania (rozdział 4.1.7.2.1.2). Wyniki wskazują, że dodanie cetuksymabu do chemioterapii opartej na platynie łagodzi objawy związane z SOCHN.

Różnice te nie tracą istotności statystycznej po skorygowaniu ich o wartości zebrane w momencie rozpoczęcia badania. Wyniki przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Wyniki kwestionariusza QLQ-H&N35 w zakresie wielopunktowych skal objawowych w momencie rozpoczęcia 3. cyklu chemioterapii.

Domena	CET + PLA + 5-FU N=152*	PLA + 5-FU N=137*	Różnica (95% CI)	Wartość p	Różnica skorygowana* (95% CI)	Wartość p
Ból**	25,79 (80)	37,68 (68)	-11,89 (-19,79; -3,99)	0,0084	-11,91 (-20,70; -3,11)	0,0083
Połykanie**	36,88 (79)	51,01 (60)	-14,12 (-23,54; -4,71)	0,0085	-14,44 (-24,03; -4,84)	0,0084
Mowa**	39,15 (78)	51,11 (59)	-11,96 (-21,16; -2,76)	0,0112	-14,07 (-23,25; -4,89)	0,0029
Jedzenie w miejscach publicznych**	40,31 (79)	50,89 (57)	-10,58 (-20,60; -0,57)	0,0884	-11,86 (-21,67; -2,04)	0,0182

Domena	CET + PLA + 5-FU N=152 ^a	PLA + 5-FU N=137 ^a	Różnica (95% CI)	Wartość p	Różnica skorygowana ^b (95% CI)	Wartość p
--------	---	-------------------------------------	---------------------	-----------	---	-----------

^a Wyniki uzyskane metodą najmniejszych kwadratów (LS, ang. least squares), w nawiasie podane liczebność pacjentów bez brakujących danych (nie liczeni w modelu wieloczynnikowym). ^{ab} Wyższe wyniki oznaczają większe nasilenie symptomów.

^b Różnica skorygowana o wartości wyjściowe.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic na niekorzyść cetuksymabu w zakresie średnich wyników od początku badania w żadnej z wielopunktowych skal objawowych kwestionariusza QLQ-H&N35 w 6 miesiącu obserwacji w zakresie średniego wyniku z poszczególnych elementów kwestionariusza.

4.1.7.2.1.20cena największego nasilenia objawów w okresie od początku badania

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie największego nasilenia objawów odnotowanych po rozpoczęciu badania (ang. *the mean worst post-baseline scores*) dla żadnej z wielopunktowych skal objawowych kwestionariusza QLQ-H&N35 (nie przedstawiono wartości w publikacji).

Różnice wyników w zakresie średniej zmiany pomiędzy wartością wyjściową a wynikiem wskazującym na największe nasilenie objawów od początku badania (ang. *the mean change from baseline to worst post-baseline symptom scores*) dla złożonych skal objawowych związanych z połykaniem i bólem, uzyskanych za pomocą kwestionariusza QLQ-H&N35, wskazują na istotnie statystycznie lepszą jakość życia związaną z analizowanymi parametrami w grupie przyjmującej cetuksymab oraz chemioterapię w stosunku do grupy przyjmującej wyłącznie chemioterapię. Rezultaty te zostały potwierdzone także w analizie średnich wyników uzyskanych w zakresie poszczególnych skal (rozdział 4.1.7.2.1.1). Wyniki wskazują, że dodanie cetuksymabu do chemioterapii opartej na platynie łagodzi objawy związane z SCCHN.

Różnice w zakresie skal objawowych związanych z seksualnością, kontaktami społecznymi, jedzeniem w miejscach publicznych, mową oraz narządami zmysłów nie przekraczają progu istotności statystycznej, jednak również wskazują na korzystny wpływ na jakość życia dodania cetuksymabu do leczenia standardowego. Wyniki przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Wyniki kwestionariusza QLQ-H&N35 w zakresie złożonych skal objawowych: średnia zmiana pomiędzy wartością wyjściową a wynikiem wskazującym na największe nasilenie objawów od początku badania.

Objaw/obszar problematyczny	CET+PLA+5-FU N=152	PLA+5-FU N=137	AAD (95% CI)	Wartość p ^{ab}
	Średnia zmiana względem wartości początkowej ^a	Średnia zmiana względem wartości początkowej ^a		
Zmniejszona seksualność	-2,55	4,37	6,92 (-18,04; 4,20)	0,2237
Kontakty społeczne	-2,64	-0,43	-2,21 (-17,23; 12,81)	0,7732
Jedzenie w miejscach publicznych	-9,98	0,24	-10,22 (-21,21; 0,77)	0,0694
Mowa	-7,81	1,33	9,14 (-19,29; 1,01)	0,0787
Narządy zmysłów (ang. sense problems)	-2,60	4,42	-7,02 (-31,23; 17,19)	0,5702

Objawy/obszary problematyczne	CET+PLA+S-FI N=152	PLA+S-FI N=137	AAD (95% CI)	Wartość p ^{^^}
	Średnia zmiana względem wartości początkowej [^]	Średnia zmiana względem wartości początkowej [^]		
Łodyżenie	9,17	5,21	-14,38 (-26,03; -2,73)	0,0162
BSL	9,99	3,51	-13,50 (-22,24; -4,76)	0,0027

[^] Wynikujemy ocena poprawę. ^{^^} Wartości pochodzą bez pośrednio z publikacji.

4.1.7.2.2 Jednopytaniowe skale objawowe

Nie stwierdzono istotnych statycznie różnic na niekorzyść cetuksymabu w zakresie średnich wyników od początku badania w żadnej z jednopytaniowych skal objawowych kwestionariusza QLQ-H&N35 w momencie rozpoczęcia 3. cyklu chemioterapii w zakresie średniego wyniku z poszczególnych elementów kwestionariusza (nie przedstawiono w publikacji dla żadnej ze skal).

Nie stwierdzono istotnych statycznie różnic na niekorzyść cetuksymabu w zakresie średnich wyników od początku badania w żadnej z jednopytaniowych skal objawowych kwestionariusza QLQ-H&N35 w 6 miesiącu obserwacji w zakresie średniego wyniku z poszczególnych elementów kwestionariusza (nie przedstawiono w publikacji wartości dla żadnej ze skal).

W żadnej z jednopytaniowych skal objawowych nie stwierdzono istotnych statycznie różnic w zakresie średniej zmiany pomiędzy wartością wyjściową a wynikiem wskazującym na największe nasilenie objawów od początku badania (ang. *the mean change from baseline to worst post-baseline symptom scores*) między analizowanymi grupami po skorygowaniu wartości o dane zebrane w momencie rozpoczęcia badania (nie przedstawiono w publikacji dla żadnej ze skal).

W publikacji przedstawiono liczebności pacjentów z największym nasileniem objawów odnotowanych po rozpoczęciu badania (ang. *the worst post-baseline scores*), przy czym wyniki podzielono na wskazujące na poprawę (ang. *Extent of problem: None at all/a little*) oraz na pogorszenie (ang. *Extent of problem: Quite a bit/very much*).

Różnice istotne statystycznie w zakresie liczebności pacjentów, u których zaobserwowano poprawę największego nasilenia objawów odnotowanych po rozpoczęciu badania stwierdzono w przypadku kaszlu oraz złego samopoczucia (autorzy publikacji stwierdzili istnienie różnicy istotnej statystycznie jedynie w przypadku kaszlu). Zaobserwowano również poprawę w zakresie problemów z zębami i z otwieraniem ust, suchością w ustach oraz lepką śliną, choć różnice nie osiągnęły progu istotności statystycznej (nie podano liczebności w zakresie złego samopoczucia, zapotrzebowania na leki przeciwbólowe i suplementy diety, kamienia dojelitowego, utraty wagi oraz przybierania na wadze). Wyniki przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 20. Wyniki kwestionariusza QLQ-H&N35 w zakresie prostych skal objawowych: liczba pacjentów u których stwierdzono poprawę w zakresie największego nasilenia objawów odnotowanych po rozpoczęciu badania.

Brak objawu lub objaw o niewielkim nasileniu	CET + PLA + 5-FU		PLA + 5-FU		OR (95%CI)	Wartość p dla OR	RD (95% CI)	Wartość p dla RD	HHTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)					
Problemy z zębami	152	88 (58,6)	137	61 (45,5)	1,50 (0,94; 2,38)	0,0876	10,08 (-1,41; 21,56)	0,0854	-
Problemy z otwieraniem ust	152	68 (44,7)	137	48 (35,0)	1,50 (0,93; 2,41)	0,0936	9,70 (-1,54; 20,94)	0,0907	-
Suchość w ustach	152	58 (38,2)	137	46 (33,6)	1,22 (0,75; 1,98)	0,4180	4,58 (-6,47; 15,63)	0,4166	-
Lepka ślina	152	50 (32,9)	137	35 (25,5)	1,43 (0,86; 2,38)	0,1719	7,35 (-3,10; 17,79)	0,1680	-
Kaszel	152	88 (58,6)	137	46 (33,6)	2,38 (1,48; 3,83)	0,0004	21,03 (9,84; 32,22)	0,0002	4,76 (3,10; 10,16)
Złe samopoczucie	152	74 (48,7)	137	50 (36,5)	1,65 (1,03; 2,64)	0,0371	12,19 (0,87; 23,51)	0,0348	8,20 (4,25; 115,15)

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w zakresie liczebności pacjentów, u których zaobserwowano pogorszenie największego nasilenia objawów odnotowanych po rozpoczęciu badania w żadnej z jednopunktowych skal objawowych (nie podano liczebności w zakresie złego samopoczucia, zapotrzebowania na leki przeciwbólowe i suplementy diety, karmienia dojelitowego, utraty wagi oraz przybierania na wadze). Wyniki przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Wyniki kwestionariusza QLQ-H&N35 w zakresie prostych skal objawowych: liczba pacjentów u których stwierdzono pogorszenie w zakresie największego nasilenia objawów odnotowanych po rozpoczęciu badania.

Wyraźne nasilenie objawu	CET + PLA + 5-FU		PLA + 5-FU		OR (95% CI)	Wartość p dla OR	RD (95% CI)	Wartość p dla RD	HHTB (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)					
Problemy z zębami	152	16 (10,5)	137	11 (8,0)	1,13 (0,64; 1,99)	0,6654	2,50 (-7,50; 12,49)	0,6244	-
Problemy z otwieraniem ust	152	33 (21,7)	137	27 (29,7)	1,36 (0,80; 2,31)	0,2618	2,00 (-8,32; 12,33)	0,7088	-
Suchość usta	152	44 (28,9)	137	30 (21,9)	1,24 (0,76; 2,08)	0,3965	7,05 (-4,04; 18,14)	0,2128	-
Lepka ślina	152	50 (32,9)	137	40 (29,2)	0,65 (0,34; 1,23)	0,1835	3,70 (-4,16; 11,56)	0,3565	-
Kaszel	152	19 (12,5)	137	28 (20,4)	0,92 (0,51; 1,67)	0,7781	-7,94 (-16,96; 1,09)	0,0847	-
Złe samopoczucie	152	28 (18,4)	137	25 (18,2)	1,01 (0,56; 1,84)	0,9698	0,17 (-8,76; 9,11)	0,9697	-

4.2 Profil bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu ze związkami platyny oraz 5-fluorouracyłem porównywano z terapią składającą się jedynie ze związków platyny oraz 5-fluorouracyłu pod względem następujących punktów końcowych:

- częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia bądź wyłącznie 4. stopnia, takich jak:
 - o zdarzenia niepożądane ogółem;
 - o neutropenia;
 - o anemia;
 - o trombocytopenia;
 - o leukopenia;
 - o reakcje skórne;^{***}
 - o hipokalcemia;
 - o kardiologiczne zdarzenia niepożądane;^{***}
 - o wymioty;
 - o astenia;
 - o jadłowstręt;
 - o hipomagnezemia;
 - o gorączka neutropeniczna;
 - o uczucie duszności;
 - o zapalenie płuc;
 - o hipokalcemia;
 - o sepsa (w tym wstrząs septyczny);
 - o krwawienie z guza;
 - o zmniejszenie stanu sprawności;
 - o niewydolność oddechowa;

^{***} Punkt końcowy reakcje skórne dotyczy następujących schorzeń: wysypka krostkowa, trądzik, zapalenie tkanki łącznej (cellulitis), trądzikopodobne zapalenie skóry, suchość skóry, róża, rumień, obrzęk twarzy, zapalenie mieszków włosowych, wzrost rzęs, nieprawidłowy wzrost włosów, nadmierne owłosienie, choroby i infekcje paznokci (w tym zanokcica), świąd, wysypki, złuszczenie skóry, przebarwienia skóry, martwica skóry, choroba Ritтера, teleangiektazja, martwica rany i kseroza (suchość skóry).

^{***} Punkt końcowy kardiologiczne zdarzenia niepożądane zawiera następujące schorzenia: nagłe zatrzymanie krążenia, arytmia, zastoinowa niewydolność serca, niedokrwienie lub zawał oraz nagły zgon.

- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych;^{III}
- zgonów związanych z podawanym leczeniem.

Informacje dotyczące działań niepożądanych oraz jednoczesnego przyjmowania innych leków zbierane były co tydzień w grupie cetuksymabu oraz co 3 tygodnie w grupie kontrolnej.

Wszystkie zdarzenia niepożądane przedstawione są jako liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.2.1 Poszczególne zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia

Zdarzenia niepożądane odnotowane podczas badania EXTREME zestawiono w Tab. 21. Autorzy badania przedstawili:

- zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia występujące częściej niż u 5% pacjentów w którejkolwiek grupie,
- zdarzenia niepożądane wyłączenie 4. stopnia występujące częściej niż u 1% pacjentów w którejkolwiek grupie.

Tab. 22. Poszczególne zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia.

Punkt końcowy	CET+PLA+5-FI		PLA+5-FI		OR (95% CI)	Wartość p dla OR	RD (95% CI)	Wartość p dla RD	NNTI (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)					
3. lub 4. stopnia									
Zdarzenia niepożądane ogółem	219	179 (81,7)	215	164 (76,3)	1,39 (0,87; 2,22)	0,1637	5,46 (-2,19; 13,11)	0,1621	-
Neutropenia	219	49 (22,4)	215	50 (23,3)	0,95 (0,61; 1,49)	0,8268	-0,88 (-3,78; 2,02)	0,8268	-
Anemia	219	29 (13,2)	215	41 (19,1)	0,65 (0,39; 1,09)	0,1005	-5,83 (-12,74; 1,08)	0,0963	-
Trombocytoopenia	219	24 (11,0)	215	24 (11,2)	0,98 (0,54; 1,78)	0,9460	-0,20 (-6,11; 5,70)	0,9460	-
Leukopenia	219	19 (8,7)	215	19 (8,8)	0,98 (0,50; 1,91)	0,9526	-0,16 (-5,48; 5,16)	0,9526	-
Reakcje skórne	219	20 (9,1)	215	1 (0,5)	21,51 (2,86; 161,75)	0,0029	8,67 (4,75; 12,59)	<0,0001	11,54 (7,94; 21,07)
Hipokaliemia	219	16 (7,3)	215	10 (4,7)	1,62 (0,72; 3,65)	0,2477	2,65 (-1,80; 7,10)	0,2423	-
Kardiologiczne zdarzenia niepożądane	219	16 (7,3)	215	9 (4,2)	1,80 (0,78; 4,18)	0,1683	3,12 (-1,24; 7,48)	0,1612	-

^{III} Na podstawie wartości przedstawionych na schemacie na stronie 1119 w publikacji Vermorken 2008. Wnioskodawca wyjaśnił, iż informacja na stronie 1123 dotycząca jednakowego odsetka pacjentów przeżywających leczenie (około 20% pacjentów w każdej z badanych grup) nie dotyczy zakończenia terapii, a jedynie zaprzestania podawania leku do czasu ustąpienia działań niepożądanych.

Punkt końcowy	CET+PLA+5-FI		PLA+5-FI		OR (95% CI)	Wartość p dla OR	RD (95% CI)	Wartość p dla RD	NNTI (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)					
Wymioty	219	12 (5,5)	215	6 (2,8)	2,02 (0,74; 5,48)	0,1678	2,69 (-1,04; 6,42)	0,1580	-
Asteria	219	11 (5,0)	215	12 (5,6)	0,89 (0,39; 2,07)	0,7952	-0,56 (-4,78; 3,66)	0,7952	-
Jadłowstęgi	219	11 (5,0)	215	3 (1,4)	3,74 (1,03; 13,59)	0,0433	3,63 (0,34; 6,92)	0,0307	27,57 (14,46; 296,66)
Hi pomagające mia	219	11 (5,0)	215	3 (1,4)	3,74 (1,03; 13,59)	0,0433	3,63 (0,34; 6,92)	0,0307	27,57 (14,46; 296,66)
Gonęka neutropeniczna	219	10 (4,6)	215	10 (4,7)	0,98 (0,40; 2,41)	0,9663	-0,08 (-4,08; 3,86)	0,9663	-
Iluzje duszności	219	9 (4,1)	215	17 (7,9)	0,80 (0,22; 1,15)	0,1012	-3,80 (-8,26; 0,67)	0,0954	-
Zapalenie płuc	219	9 (4,1)	215	4 (1,9)	2,26 (0,69; 7,46)	0,1803	2,25 (-0,94; 5,44)	0,1670	-
Hi polaktemia	219	9 (4,1)	215	2 (0,9)	4,56 (0,97; 21,38)	0,0339	3,18 (0,25; 6,10)	0,0332	31,45 (16,38; 394,11)
Sepsa (w tym wstrząs septyczny)	219	9 (4,1)	215	1 (0,5)	9,17 (1,15; 73,03)	0,0363	3,64 (0,86; 6,43)	0,0102	27,44 (15,56; 115,95)
Krwawienie z guza	219	3 (1,4)	215	6 (2,8)	0,48 (0,12; 1,96)	0,3090	-1,42 (-4,11; 1,27)	0,2999	-
Zmniejszenie stanu sprawności	219	2 (0,9)	215	4 (1,9)	0,49 (0,09; 2,68)	0,4079	-0,95 (-3,15; 1,25)	0,3992	-
Niewydolność oddechowa	219	1 (0,5)	215	5 (2,3)	0,19 (0,02; 1,66)	0,1343	-1,87 (-4,07; 0,33)	0,0964	-
Wyłączenie 4. stopnia									
Zdarzenia niepożądane ogółem	219	67 (30,6)	215	66 (30,7)	1,00 (0,66; 1,50)	0,9812	-0,10 (-3,78; 3,57)	0,9812	-
Neutropenia	219	9 (4,1)	215	18 (8,4)	0,47 (0,21; 1,07)	0,0716	-4,26 (-8,80; 0,28)	0,0633	-
Anemia	219	2 (0,9)	215	2 (0,9)	0,98 (0,14; 7,08)	0,9852	-0,02 (-1,82; 1,78)	0,9852	-
Trombocytopenia	219	0 (0,0)	215	3 (1,4)	0,14 (0,01; 2,69)	0,1916	-1,40 (-3,19; 0,40)	0,1231	-
Leukopenia	219	4 (1,8)	215	5 (2,3)	0,78 (0,21; 2,95)	0,7159	-0,80 (-3,18; 2,18)	0,7155	-
Reakcje skórne	219	0 (0,0)	215	0 (0,0)	-	-	0,00 (-0,90; 0,90)	1,0000	-
Hi polaktemia	219	2 (0,9)	215	1 (0,5)	1,97 (0,18; 21,91)	0,5803	0,45 (-1,11; 2,00)	0,5719	-
Kardiologia z zdarzenia niepożądane	219	11 (5,0)	215	7 (3,3)	1,57 (0,60; 4,13)	0,3596	1,77 (-1,97; 5,51)	0,3546	-
Wymioty	219	0 (0,0)	215	0 (0,0)	-	-	0,00 (-0,90; 0,90)	1,0000	-
Asteria	219	1 (0,5)	215	1 (0,5)	0,98 (0,06; 15,80)	0,9896	-0,01 (-1,28; 1,27)	0,9896	-
Jadłowstęgi	219	2 (0,9)	215	1 (0,5)	1,97 (0,18; 21,91)	0,5803	0,45 (-1,11; 2,00)	0,5719	-
Hi pomagające mia	219	8 (3,7)	215	1 (0,5)	8,11 (1,01; 65,44)	0,0493	3,19 (0,54; 5,83)	0,0182	31,37 (17,14; 184,33)
Gonęka neutropeniczna	219	2 (0,9)	215	4 (1,9)	0,49 (0,09; 2,68)	0,4079	-0,95 (-3,15; 1,25)	0,3992	-

Punkt końcowy	CET+PLA+5-FI		PLA+5-FI		OR (95% CI)	Wartość p dla OR	RD (95% CI)	Wartość p dla RD	HHTI (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)					
Uzucie duszności	219	2 (0,9)	215	5 (2,3)	0,39 (0,07; 2,02)	0,2556	-1,41 (-3,79; 0,96)	0,2440	-
Zapalenie płuc	219	3 (1,4)	215	1 (0,5)	2,97 (0,31; 23,80)	0,3472	0,90 (-0,88; 2,69)	0,3213	-
Hipokalcemia	219	5 (2,3)	215	0 (0,0)	11,05 (0,61; 201,10)	0,1046	2,28 (0,12; 4,44)	0,0333	43,30 (22,51; 814,55)
Sepsa (w tym wstrząs septyczny)	219	6 (2,7)	215	1 (0,5)	6,08 (0,72; 50,50)	0,0976	2,27 (-0,07; 4,62)	0,0573	-
Krwawienie z guza	219	2 (0,9)	215	4 (1,9)	0,49 (0,09; 2,68)	0,4079	-0,95 (-3,15; 1,25)	0,3992	-
Zmniejszenie stanu sprawności	219	1 (0,5)	215	4 (1,9)	0,24 (0,03; 2,18)	0,2061	-1,40 (-3,42; 0,61)	0,1721	-
Niewydolność oddechowa	219	0 (0,0)	215	4 (1,9)	0,11 (0,01; 2,00)	0,1347	-1,36 (-3,87; 0,15)	0,0691	-

W analizie dotyczącej poszczególnych zdarzeń niepożądanych wykazano, że:

- w przypadku zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia nasilenia, 5 rodzajów zdarzeń niepożądanych (reakcje skórne, jadłowstręt, hipomagnezemia, hipokalcemia, sepsa) występowało istotnie statystycznie częściej wśród pacjentów otrzymujących cetuksymab oraz związki platyny i 5-fluorouracyl niż w grupie przyjmującej jedynie związki platyny i 5-fluorouracyl;
- w przypadku zdarzeń niepożądanych wyłącznie 4. stopnia nasilenia jedynie hipomagnezemia oraz hipokalcemia występowały istotnie statystycznie częściej wśród pacjentów otrzymujących cetuksymab oraz związki platyny i 5-fluorouracyl niż w grupie przyjmującej jedynie związki platyny i 5-fluorouracyl.

W zakresie pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych (3. i 4. stopnia nasilenia, jak i wyłącznie 4. stopnia nasilenia) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą cetuksymab oraz związki platyny i 5-fluorouracyl a grupą przyjmującą jedynie związki platyny i 5-fluorouracyl.

4.2.2 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą otrzymującą cetuksymab oraz związki platyny i 5-fluorouracyl a grupą przyjmującą jedynie związki platyny i 5-fluorouracyl. Wyniki przedstawiono w Tab. 23.

Tab. 23. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

CET+PLA+5-FI		PLA+5-FI		OR (95% CI)	Wartość p dla OR	RD (95% CI)	Wartość p dla RD	HHTI (95% CI)
N	n (%)	N	n (%)					

222	26 (11,7)	220	16 (7,3)	1,69 (0,88; 3,25)	0,1147	4,44 (-1,01; 9,89)	0,1102	-
-----	--------------	-----	----------	----------------------	--------	-----------------------	--------	---

4.2.3 Zgon związany z podawanym leczeniem

Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic w liczbie zgonów związanych z podawanym leczeniem pomiędzy grupą otrzymującą cetuksymab oraz związki platyny i 5-fluorouracyl a grupą przyjmującą jedynie związki platyny i 5-fluorouracyl. Wyniki przedstawiono w Tab. 24.

Tab. 24. Liczba zgonów związanych z podawanym leczeniem.

CET+PLA + 5-FU		PLA + 5-FU		OR (95% CI)	Wartość p dla OR	RD (95% CI)	Wartość p dla RD	HRTI (95% CI)
N	n (%)	N	n (%)					
219	3 (1,4)	215	7 (3,3)	0,41 (0,11; 1,62)	0,2041	-1,89 (-4,71; 0,94)	0,1912	-

5 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa - wyniki otwartej fazy przedłużonej badania EXTREME

Dostępne są także dane 5-letnie dla badania EXTREME opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego. [Vermorken 2014] Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT) obejmowała pacjentów randomizowanych do otrzymywania chemioterapii opartej na związkach platyny skojarzonej z cetuksymabem (n = 222) lub samej chemioterapii (n = 220) przez 18 tygodni (6 x 3-tygodniowe cykle).

Łącznie 100 pacjentów z ramienia cetuksymabu, u których wystąpiła przynajmniej stabilna choroba, otrzymywało cetuksymab w monoterapii do czasu progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności, przy medianie czasu leczenia wynoszącej 29,9 tygodnia. Dla 77% tych pacjentów względna intensywność dawki (RDI) cetuksymabu wynosiła $\geq 90\%$ podczas tego okresu leczenia podtrzymującego. 31 (14%) pacjentów z ramienia cetuksymabu i 25 (11%) z grupy pacjentów leczonych samą chemioterapią z populacji ITT uznano za osoby, które o długim czasie przeżycia (> 2 lata). Spośród nich, 6 (22%) i 5 (23%) pacjentów było p16+ a 11 (35%) oraz 10 (40%) pacjentów miało guzy jamy ustnej i ustnej części gardła, odpowiednio w obu ramionach. W 5. roku analizy 6 pacjentów leczonych chemioterapią skojarzoną z cetuksymabem i 2 pacjentów leczonych samą chemioterapią wciąż żyło. U pacjentów z ramienia cetuksymabu częstość występowania zdarzeń niepożądanych (stopień 3-4) zmniejszyła się z 81% do 49% podczas okresu leczenia podtrzymującego cetuksymabem w porównaniu z uprzednim leczeniem za pomocą chemioterapii skojarzonej z cetuksymabem. Toksyczność skórna 3. stopnia zmniejszyła się z 9% w przypadku skojarzenia z chemioterapią do 5% podczas leczenia samym cetuksymabem i nie zaobserwowano toksyczności skórnej 4. stopnia. Dwunastu pacjentów (5%) w ramieniu cetuksymabu w populacji ITT to osoby osiągające długotrwałą odpowiedź (PFS > 12 miesięcy) w porównaniu z 3 pacjentami (1%) w ramieniu z chemioterapią, przy medianie czasu leczenia wynoszącej 67,7 tygodnia. Wskaźnik RDI cetuksymabu wynosił $\geq 90\%$ dla wszystkich pacjentów, u których uzyskano długotrwałą odpowiedź.

Podsumowując, dodanie cetuksymabu do chemioterapii pierwszego rzutu opartej na platynie znacząco poprawia wyniki u pacjentów z r/m SCCHN. Chociaż istnieją znaczne różnice w długoterminowych odpowiedziach, które faworyzują cetuksymab, pięcioletnie wskaźniki przeżycia są nadal bardzo niskie dla obu ramion badania. Terapia podtrzymująca cetuksymabem okazała się wykonalna, z możliwym i do opanowania reakcjami skórnymi.

6 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa cetuksymabu jest dobrze znany i akceptowalny - dane na temat zdarzeń niepożądanych zbierane są od czasu pierwszej rejestracji cząsteczki w 2004 r. (we wskazaniu: rak jelita grubego z przerzutami). W 2006 r. zarejestrowane zostało wskazanie w chorobie miejscowo zaawansowanej, w 2008 r. wskazanie w chorobie nawracającej i [lub] z przerzutami - dostępne są zatem wieloletnie dane z monitorowania pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi. W Tab. 25. przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 24.08.2018), natomiast w Tab. 26. przedstawiono dane z międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre; dane na dzień 24.08.2018).

Dane z obu źródeł wskazują liczbę zdarzeń niepożądanych bez względu na wskazanie w jakim przyjmowany był cetuksymab w momencie wystąpienia zdarzenia (jednak we wszystkich wskazaniach dawkowanie cetuksymabu jest jednakowe, co pozwala na szeroką ocenę bezpieczeństwa niezależnie od wskazania). Mimo braku odrębnie raportowanych AE dla wnioskowanej populacji spełniającej kryteria włączenia do programu, nie należy się spodziewać różnic w porównaniu z całą populacją badania EXTREME.

Tab. 25. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 28.08.2018). [adreports.eu]

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	636
Choroby serca	759
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	10
Choroby ucha i błędnika	38
Choroby endokrynologiczne	7
Choroby oka	200
Zaburzenia żółdkowo-jelitowe	1597
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	2165
Choroby wątroby i dróg żółciowych	134
Choroby układu odpornościowego	1946
Infekcje i choroby pasożytnicze	1081
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	2044
Odchylenia w parametrach badań	1025
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	600
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	246
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	453
Choroby układu nerwowego	1059

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie Eudra Vigilance
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	0
Problemy związane z produktem	9
Choroby psychiatryczne	177
Choroby nerek i dróg moczowych	261
Choroby układu rozrodczego i piersi	22
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2 104
Choroby skóry i tkanki podskórnej	3 100
Zaburzenia społeczne	10
Procedury chirurgiczne i medyczne	54
Choroby naczyniowe	1 142
ŁĄCZNIE	20 879

Tab. 26. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 24.08.2018) [vigiaccess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Choroby krwi i układu limfatycznego	2080
Choroby serca	1419
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	29
Choroby ucha i błędnika	101
Choroby endokrynologiczne	36
Choroby oka	466
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	5128
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	6026
Choroby wątroby i dróg żółciowych	284
Choroby układu odpornościowego	2133
Infekcje i choroby pasożytnicze	2852
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	2512
Odchylenia w parametrach badań	2499
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2322
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	707
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	887
Choroby układu nerwowego	2383
Stany związane z ciążą, porodem i okresem okołoporodowym	5

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Kwestie związane z produktem	36
Choroby psychiatryczne	530
Choroby nerek i dróg moczowych	646
Choroby układu rozrodczego i piersi	82
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3858
Choroby skóry i tkanki podskórnej	7736
Zaburzenia społeczne	43
Procedury chirurgiczne i medyczne	119
Choroby naczyniowe	2144
ŁĄCZNIE	25 171

7 Analiza wyników efektywności praktycznej

Nie zidentyfikowano żadnych prac dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem lekowym, [REDACTED]

Zidentyfikowano amerykański rejestr nowotworów głowy i szyi (Longitudinal Oncology Registry of Head and Neck Carcinoma, LORHAN), jednak w żadnej z publikacji dotyczących danych uzyskanych w rejestrze nie odnaleziono informacji na temat populacji z nawracającym i (lub) przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym, a jedynie ogólne dane [Ang 2012, Wong 2011, Murphy 2009]. W bazie clinicaltrials.gov odnaleziono informację na temat badania obserwacyjnego prowadzonego na terenie Indii: An Observational Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Cetuximab in Combination With Platinum-based Chemotherapy in the First-line Treatment of Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck. Badanie miało na celu dostarczyć poszerzonych informacji na temat bezpieczeństwa, a także efektywności klinicznej, jednak zostało zakończone przed czasem (terminated) ze względu na fakt, iż rekrutacja przebiegała zbyt wolno, a pacjenci nie kończyli długoterminowej obserwacji. Nie zidentyfikowano jakichkolwiek wyników tego badania.

Odnaleziono również 5 prace opisujących obserwacyjne badania retrospektywne (van der Linden 2016, Lynggaard 2015, de Mello 2014, Mutlu 2017, Magnes 2017, Burgu 2017, Yanamoto 2018).

Opracowanie **van der Linden 2016** dotyczyło pacjentów z SOCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami leczonych w 6 duńskich szpitalach, przy czym jedynie 40 pacjentów otrzymywało cetuksymab w skojarzeniu ze związkami platyny i 5-fluorouracylem w pierwszej linii (dodatkowo 4 otrzymywało tę kombinację w 2 linii). PFS w tej populacji wyniósł 4,8 (3,2-6,4), zaś OS 6,7 (4,4-8,9) miesiąca. Nie zidentyfikowano wyników dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem lekowym.

Opracowanie **Lynggaard 2015** dotyczyło 22 pacjentów z SCCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami leczonych w 1 duńskim ośrodku cetuksymabem w skojarzeniu z cisplatyną oraz 5-fluorouracylem. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia zgodnie z protokołem badania EXTREME w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. PFS wyniósł 5,8 (95%CI 4,3-7,3), zaś OS 7,3 (95%CI 5,0-9,7) miesiąca. Odpowiedź częściową stwierdzono u 28,6%, a chorobę stabilną u 19,0% chorych. Nie stwierdzono odpowiedzi całkowitej u żadnego z pacjentów. Ogółem kontrolę choroby (odpowiedź całkowitą, częściową lub chorobę stabilną) stwierdzono u 48% chorych. Zaobserwowano następujące zdarzenia w 3. lub 4. stopniu nasilenia: anemia (18%, 3. stopień), reakcje alergiczne (9%, 4. stopień), gorączka neutropeniczna (23%, 4. stopień), hipokaliemia (45%, 3. lub 4. stopień), leukocytopenia (32%, 3. lub 4. stopień), neutropenia (36%, 3. lub 4.

stopień), trombocytopenia (9%, 3. lub 4. stopień), zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (23%, 3. stopień), reakcje skórne (32%, 3. stopień). Nie zidentyfikowano wyników dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem lekowym.

Opracowanie **de Mello 2014** dotyczyło 121 pacjentów z SCCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami leczonych w 1 portugalskim ośrodku cetuksymabem w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatiną oraz 5-fluorouracyłem. 52,3% pacjentów włączonych do badania miało lokalnie zaawansowaną chorobę (jednocześnie kryterium włączenia do badania zakładało chorobę nawracającą i (lub) z przerzutami), u 67,5% stwierdzono obecność dobrze lub średnio zróżnicowanego guza. PFS w całej populacji włączonej w de Mello 2014 wyniósł 8 (95% CI 6,05-9,9), zaś OS 11 (95% CI 8,7-13,3) miesięcy. Odpowiedź całkowitą stwierdzono u 6,5%, odpowiedź częściową u 17,3%, a chorobę stabilną u 25% chorych. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł 23,9%, a czas trwania odpowiedzi (wliczając chorobę stabilną) wyniósł 11 (0-115) tygodni. W ograniczonym zakresie zbierano również dane dotyczące skuteczności cetuksymabu w fazie podtrzymującej: chorobę stabilną stwierdzono u 15,6%, a progresję u 84,4% chorych. Jedynym zdarzeniem niepożądanym w stopniu 3. lub 4., jakie stwierdzono u ponad 5% pacjentów była gorączka (5,7% chorych). Nie zidentyfikowano wyników dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem lekowym.

Opracowanie **Mutlu 2017** dotyczyło 70 pacjentów z nawracającym lub przerzutowym SCCHN, których dane z okresu 2003-2015 retrospektywnie pozyskano z baz szpitalnych. Jeśli pacjenci, u których w chwili rozpoznania choroby występowała miejscowa choroba, otrzymali wcześniej chemioterapię neoadjuwantową lub adjuwantową, nie zostali objęci badaniem. Pacjenci byli oceniani jako dwie grupy, zgodnie z zastosowanym schematem chemioterapii w pierwszej linii: docetaksel + cisplatyna + fluorouracyl (n: 47) i karboplatyna + fluorouracyl + cetuksymab (n: 23). Na użytek niniejszej analizy wykorzystano jedynie dane dla drugiej grupy. Średni czas przeżycia bez progresji wynosił 8,3 miesiąca. Mediana całkowitego przeżycia (OS) wynosiła 9,3 miesięcy. Nie zidentyfikowano wyników dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem lekowym.

Opracowanie **Magnes 2017** to retrospektywna analiza jednośrodkowa obejmująca 128 pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym SCCHN leczonym cetuksymabem w monoterapii lub w połączeniu z polichemioterapią (pochodne platyny + fluorouracyl) jako leczenie pierwszego rzutu. Na użytek niniejszej analizy wykorzystano wyłącznie dane dotyczące leczenia skojarzonego. Mediana przeżycie całkowitego wyniosła 8,4 miesiąca, natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji - 4,8 miesiąca. Nie zidentyfikowano wyników dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem lekowym.

Opracowanie **Burgy 2017** to badanie retrospektywne przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematu chemioterapii opartego na cetuksymabie i pochodnych platyny u pacjentów w wieku > 65 lat z nawracającym lub z przerzutowym SCCHN. Wykonano przegląd retrospektywny dokumentacji medycznej pacjentów z nawracającą lub przerzutową chorobą w wieku > 65 lat leczonych schematem chemioterapii opartym na cetuksymabie, fluorouracylu i karboplatinie w okresie od września 2008 r. do grudnia 2013 r. w jednym ośrodku we Francji. Zidentyfikowano 59 pacjentów. Karboplatyna w połączeniu z 5-fluorouracyłem (FU) była jedynym schematem chemioterapii łączonym z cetuksymabem stosowanym w leczeniu pacjentów w podeszłym wieku. Średni czas przeżycia bez progresji choroby wynosił 4 miesiące (95% przedział ufności [CI]: 2,9-4,7),

a mediana całkowitego przeżycia wynosiła 9,1 miesiąca (95% CI: 6,5-13,1). Zdarzenia niepożądane z zakresu toksyczności 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 52% (n = 31) pacjentów (głównie toksyczność hematologiczna i infekcje). Nie zidentyfikowano wyników dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem lekowym.

Opracowanie **Yanamoto 2018** miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa cetuksymabu w połączeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny u pacjentów z rozpoznaniem nawracającego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego jamy ustnej (OSOC). Przeprowadzono wielośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne pacjentów leczonych w ramach terapii pierwszego rzutu cetuksymabem oraz chemioterapią opartą na platynie w okresie od grudnia 2012 r. do czerwca 2015 r. 65 pacjentów otrzymywało cetuksymab raz w tygodniu oraz maksymalnie sześć 3-tygodniowych cykli cisplatyny lub karboplatyny i 5-fluorouracylu. Pacjenci ze stabilną chorobą, którzy otrzymywali cetuksymab w połączeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, nadal otrzymywali cetuksymab do czasu progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Mediana okresu obserwacji wynosiła 10,5 (zakres 1,2-34,2) miesięcy. Najlepsza ogólna odpowiedź i wskaźnik zwalczania choroby wynosiły odpowiednio 46,2 i 67,7%. Mediana całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od progresji wynosiła odpowiednio 12,1 i 7,8 miesiąca. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 były wysypka skórna (9,2%), a następnie leukopenia (6,2%). Żadne z działań niepożądanych nie doprowadziło do zgonu. Nie zidentyfikowano wyników dla populacji identycznej jak we wnioskowanym programie lekowym, jednak populacja w tym badaniu częściowo pokrywała się z wnioskowaną [REDACTED]

Przytoczone wyniki są zgodne z obserwacjami z badania EXTREME.

8 Dyskusja i ograniczenia

8.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa cetuksymabu (Erbix®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu w leczeniu pacjentów z SCCN [REDACTED] w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, [REDACTED]

w porównaniu do samej chemioterapii złożonej ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR.

Do dnia 21.08.2018 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną (związki platyny + 5-fluorouracyl) 1 randomizowane badanie kliniczne:

- EXTREME, do którego zidentyfikowano 3 publikacje:
 - o Vermorken 2008 - główna publikacja;
 - o Mesia 2010 - publikacja zawierająca wyniki dotyczące oceny jakości życia;
 - o Rivera 2009 - publikacja zawierająca ogólne informacje dotyczące badania EXTREME, w tym wyniki raportowane w głównej publikacji Vermorken 2008.

Badanie EXTREME cechuje wysokie ryzyko błędu systematycznego. Przyczyną jest brak zaślepienia zarówno badaczy, jak i osób badanych. Niemniej należy zauważyć, że z uwagi na charakter pierwszorzędowego punktu końcowego (OS), brak zaślepienia nie powinien wpływać na wnioski z obserwacji.

W Tab. 27. zamieszczono charakterystykę włączonego badania.

Tab. 27. Skrócowa charakterystyka badania EXTREME.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
EXTREME <u>Źródło:</u> <u>Finansowanie:</u> <u>Opis:</u> <u>Badanie finansowane przez:</u> <u>Merck.</u>	Randomizowane, kontrolowane ślepie, niezasłепione badanie wieloośrodkowe (81 ośrodków w Europie). Czas obserwacji: grupa cetuksymabu: 19,1 miesięcy (mediana); grupa chemioterapii: 18,2 miesięcy (mediana); w przypadku pacjentów, których długość życia przekroczyła maksymalny okres obserwacji założony w badaniu (którzy wciąż żyli po 12 marca 2007), minimalny czas obserwacji wyniósł 12,9 miesięcy, a maksymalny 26,0 miesięcy. Badanie trwało do zaobserwowania progresji bądź do śmierci. Stwierdzenie progresji oznaczało zakończenie udziału w aktywnej części badania, ale pacjenci wciąż podlegali kontroli co 3 miesiące. Datą przerwania obserwacji (tj. data cut-off point) był 12 marca 2007; Porównywanie nieinterweniujące: cetuksymab (dawka początkowa 400 mg/m ² p.o. w ciągu 2 h, dawki kolejne 250 mg/m ² p.o. w ciągu 1 h, wlew dożylny) co tydzień + cisplatyna (100 mg/m ² p.o., 1 dawka dożylna) lub karboplatyna (AUC 5 mg/ml x min, 1 dawka dożylna w czasie 60 minut) + 5-fluorouracyl (1000 mg/m ² p.o. przez 4 dni) co 3 tygodnie; cisplatyna (100 mg/m ² p.o., 1 dawka dożylna) lub karboplatyna (AUC 5 mg/ml x min, 1 dawka dożylna w czasie 60 minut) + 5-fluorouracyl (1000 mg/m ² p.o. przez 4 dni) co 3 tygodnie. Pacjenci mogli otrzymać maksymalnie 6 cykli chemioterapii. Pacjenci w grupie cetuksymabu, u których choroba była co najmniej stabilna, otrzymywali następnie cetuksymab w monoterapii, pacjenci w grupie kontrolnej nie otrzymywali żadnego aktywnego leczenia.	Kryteria włączenia: wiek ≥ 18 lat; histologicznie bądź cytologicznie potwierdzony śródnowotworowy wariant nowotworu pierwotnego lub przerzutowego; dyskwalifikacja do terapii miejscowej; złamanie patologiczne dwuwymiarowo mierzone w tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym; złamanie wskaźnika morfologicznego; dostateczne funkcjonowanie hematologiczne oraz nerek i wątroby; dostępna tkanka nowotworowa w celu analizy ekspresji EGFR. Kryteria wyłączenia: zabieg chirurgiczny bądź radioterapia (w ciągu ostatnich 4 tygodni); chemioterapia systemowa (z wyjątkiem sytuacji, gdy była ona częścią wieloelementowego leczenia choroby wstępującego zlokalizowanego i została zakończona wcześniej niż 6 miesięcy przed włączeniem do badania); aktywna choroba; inne terapie przeciwnowotworowe. Leczenie pacjentów poddanych leczeniu: cetuksymab + chemioterapia złożona: 222; chemioterapia złożona: 220. Leczenie pacjentów, którzy przerwali badanie (leczenie pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie prowadzące do wyłączenia z podstawowej części badania, czyli również progresja choroby): cetuksymab + chemioterapia złożona: 215 (96,8); chemioterapia złożona: 219 (99,5).	Pierwszorzędowny punkt końcowy: OS. Drugorzędowe punkty końcowe: PR; odpowiedź całkowita lub częściowa utrzymująca się co najmniej 4 tygodnie; kontrola choroby; czas do niepowodzenia leczenia; czas trwania odpowiedzi; ocena jakości życia; bezpieczeństwo i tolerancja leczenia.

Poniżej zebrano wyniki uzyskane w zakresie badania EXTREME włączonego do niniejszej analizy.

Analiza skuteczności

W Tab. 28. przedstawiono wyniki analizy skuteczności cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny i 5-fluorouracylu we wnioskowanej populacji pacjentów w porównaniu do samej chemioterapii złożonej (związki platyny + 5-fluorouracyl). Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tab. 28. Wyniki analizy skuteczności cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny i 5-fluorouracylu.

Punkt końcowy	Populacja	Mediana czasu ^a (95% CI) [mies.] lub nH (%)		I R/OR (95% CI)	
		CET+PLA+ 5-FI	PLA + 5-FI		
Oszacowanie I R; mediana czasu (95% CI) [mies.] – populacja ogólna z badania EXTREME (oprócz oznaczonych wyników w zakresie OS i PFS)					
OS	ITT		10,1 (8,6; 11,2)	7,4 (6,4; 8,3)	0,80 (0,64; 0,99)
	subpopulacja zgodna z kryteriami włączenia do programu ⁶⁶				
	Wiek	<65 lat	10,5 (b.d.)	7,3 (b.d.)	0,74 (0,59; 0,94)
		≥65 lat	9,1 (b.d.)	7,8 (b.d.)	1,07 (0,65; 1,77)
	Stopień sprawności wg skali Karnofsky'ego	<80	6,3 (b.d.)	4,4 (b.d.)	1,14 (0,64; 2,04)
		≥80	10,6 (b.d.)	7,9 (b.d.)	0,75 (0,60; 0,94)
	Podawany związek platyny	displatyna	10,6 (b.d.)	7,3 (b.d.)	0,69 (0,53; 0,91)
		karboplatyna	9,7 (b.d.)	8,3 (b.d.)	0,96 (0,69; 1,41)
	Wcześniejsze leczenie (dotyczy wcześniejszego stosowania leków w atorych z miejscowo zdiagnozowanym nowotworem)	chemioterapia resekcyjowa	10,7 (b.d.)	6,3 (b.d.)	0,82 (0,46; 1,49)
		radiochemioterapia	8,6 (b.d.)	7,5 (b.d.)	0,90 (0,61; 1,34)
	Ognisko pierwotne	jękno ustne	11,0 (b.d.)	4,4 (b.d.)	0,42 (0,26; 0,67)
		ustno-część gardła	10,9 (b.d.)	7,9 (b.d.)	0,85 (0,58; 1,23)
		krtani	8,6 (b.d.)	8,4 (b.d.)	0,99 (0,65; 1,51)
		krtaniowo-część gardła	8,4 (b.d.)	8,9 (b.d.)	1,14 (0,64; 2,04)
	Zróżnicowanie nowotworu	dobrze lub średnio zróżnicowany	9,5 (b.d.)	6,5 (b.d.)	0,72 (0,55; 0,94)
		słabo zróżnicowany	10,8 (b.d.)	9,4 (b.d.)	1,00 (0,62; 1,60)
	Wyjściowa masa ciała	≤ mediana	7,4 (b.d.)	5,9 (b.d.)	0,86 (0,59; 1,24)
		> mediana	13,9 (b.d.)	9,2 (b.d.)	0,70 (0,43; 1,12)
	Udział komórek z wykrywalnym EGFR	>0 do <40%	10,9 (b.d.)	7,8 (b.d.)	0,72 (0,40; 1,28)
≥40%		10,1 (b.d.)	7,1 (b.d.)	0,75 (0,59; 0,95)	
PFS	ITT		5,6 (5,0; 6,0)	3,3 (2,9; 4,3)	0,54 (0,43; 0,67)

Punkt końcowy	Populacja		Mediana czasu* (95% CI) [mies.] lub n/H (%)		I R/OR (95% CI)
			CET+PLA+ 5-FI	PLA + 5-FI	
	subpopulacja zgodna z kryteriami włączenia do programu				
Wiek	<65 lat		5,7 (b.d.)	3,3 (b.d.)	0,54 (0,43; 0,69)
	≥65 lat		4,2 (b.d.)	3,2 (b.d.)	0,65 (0,38; 1,12)
Stopień sprawności w skali Karnofsky'ego	<80		3,9 (b.d.)	2,1 (b.d.)	0,39 (0,20; 0,79)
	≥80		5,7 (b.d.)	3,8 (b.d.)	0,55 (0,44; 0,70)
Podawany związek platyny	cisplatyna		5,8 (b.d.)	3,8 (b.d.)	0,54 (0,41; 0,72)
	karboplatyna		5,3 (b.d.)	3,2 (b.d.)	0,50 (0,35; 0,72)
Wcześniejse leczenie (dotyczy wcześniejszego stosowania leków antybiotyk z miejscowo zastosowanym nowotworem)	chemioterapia reoadjuwantowa		5,9 (b.d.)	3,6 (b.d.)	0,45 (0,24; 0,83)
	radiochemioterapia		4,8 (b.d.)	3,0 (b.d.)	0,51 (0,34; 0,77)
Ognisko pierwotne	jama ustna		6,1 (b.d.)	2,8 (b.d.)	0,34 (0,21; 0,55)
	ustna część gardła		5,9 (b.d.)	4,3 (b.d.)	0,50 (0,34; 0,74)
	krtani		5,4 (b.d.)	4,1 (b.d.)	0,67 (0,43; 1,08)
	krtaniowa część gardła		5,7 (b.d.)	4,1 (b.d.)	0,80 (0,44; 1,47)
Zróżnicowanie nowotworu	dobrze lub średnio zróżnicowany		5,3 (b.d.)	3,1 (b.d.)	0,59 (0,44; 0,78)
	słabo zróżnicowany		5,9 (b.d.)	4,6 (b.d.)	0,63 (0,39; 1,00)
Wyjściowa jakość życia	≤ mediana		4,1 (b.d.)	2,9 (b.d.)	0,73 (0,49; 1,09)
	> mediana		5,9 (b.d.)	5,1 (b.d.)	0,40 (0,25; 0,65)
Udział komórek z wykrywalnym EGFR	>0 do <40%		5,7 (b.d.)	4,1 (b.d.)	0,60 (0,33; 1,08)
	≥40%		5,7 (b.d.)	3,1 (b.d.)	0,47 (0,37; 0,61)
Czas do niepowodzenia leczenia	ITT		4,8 (4,0; 5,6)	3,0 (2,8; 3,4)	0,59 (0,48; 0,73)
Czas trwania odpowiedzi	62 pacjentów z grupy osłuszonej i 36 pacjentów z grupy samej chemioterapii		5,6 (4,7; 6,0)	4,7 (3,6; 5,9)	0,76 (0,50; 1,17)
Oszacowanie OR; n/H (%) - populacja ogólna z badania EXTREAME					
Odpowiedź całkowita lub częściowa utrzymująca się co najmniej 4 tygodnie	ITT		80%/222 (36,0)	44%/220 (20,0)	2,25 (1,47; 3,46)

--

Punkt końcowy	Populacja	Mediana czasu* (95% CI) [mies.] lub n/H (%)		I R/OR (95% CI)
		CET+PLA+ 5-FI	PLA +5-FI	
Kontrola choroby		180 ^{***} /222 (81,1)	132 ^{***} /220 (60,0)	2,86 (1,86; 4,40)

b.d. - brak danych. * Mediana 05 i 15 obliczono przy pomocy metody Kaplana-Meiera. ** Liczby pacjentów w czasie na podstawie odsetków podanych w publikacji Vermorken 2008 (badanie EXTREME).

W Tab. 29. przedstawiono wyniki uzyskane w zakresie oceny jakości życia (populacja ogólna z badania EXTREME). W tabeli uwzględniono jedynie te parametry, dla których podano wartości w publikacji Mesia 2010.

Tab. 29. Wyniki oceny jakości życia.

Domena	CET+PLA +5-FI	PLA +5-FI	Różnica (95% CI) lub OR (95% CI)	Różnica skorygowana o wartości wyjściowe (95% CI)
Investigations QLQ-C30 w zakresie funkcjonowania fizycznego i złożonych skal objawowych (punkt czasowy - początek 3. cyklu chemioterapii)				
Funkcjonowanie fizyczne ^{***}	67,46 (79)	59,72 (64)	7,74 (0,69; 14,79)	1,23 (-6,26; 8,72)
Zmęczenie ^{***}	48,12 (80)	55,70 (64)	-10,58 (-19,24; -1,92)	-5,54 (-15,11; 4,03)
Nudności i wymioty ^{***}	19,99 (79)	26,66 (64)	-6,67 (-13,27; -0,06)	-6,49 (-14,15; 1,18)
BSI ^{***}	22,98 (80)	35,72 (64)	-12,79 (-22,35; -3,24)	-10,35 (-20,99; 0,29)
Investigations QLQ-IRIS5 w zakresie złożonych skal objawowych (punkt czasowy - początek 3. cyklu chemioterapii)				
BSI ^{***}	25,79 (80)	37,68 (68)	-11,89 (-19,79; -3,99)	-11,91 (-20,70; -3,11)
Fotykarie ^{***}	36,88 (79)	51,01 (60)	-14,12 (-23,54; -4,71)	-14,44 (-24,03; -4,84)
Mowa ^{***}	39,15 (78)	51,11 (59)	-11,96 (-21,16; -2,76)	-14,07 (-23,25; -4,89)
Jedzenie w miejscach publicznych ^{***}	40,31 (79)	50,89 (57)	-10,58 (-20,60; -0,57)	-11,86 (-21,67; -2,04)
Investigations QLQ-IRIS5 w zakresie złożonych skal objawowych: ocena największego nasilenia objawów w okresie od początku badania				
Zmniejszona seksualność	2,55	4,37	-6,92 (-18,04; 4,20)	
Kontakty społeczne	2,64	0,43	-2,21 (-17,23; 12,81)	
Jedzenie w miejscach publicznych	9,98	0,24	-10,22 (-21,21; 0,77)	
Mowa	-7,81	1,33	-9,14 (-19,29; 1,01)	
Nagady zmysłów (sng. sense problems)	2,60	4,42	-7,02 (-31,23; 17,19)	
Fotykarie	9,17	5,21	-14,38 (-26,03; -2,73)	
BSI	9,99	3,51	-13,50 (-22,24; -4,76)	
Investigations QLQ-IRIS5 - proste skale objawowe: liczba pacjentów doświadczających niewielkich objawów lub nie doświadczających żadnego objawu od początku badania (brano pod uwagę objawy o największym nasileniu). Oszacowanie OR; n/H (%)				
Problemy z zębami	53/152 (54,6)	61/137 (45,5)	1,50 (0,94; 2,38)	
Problemy z otwieraniem ust	68/152 (44,7)	43/137 (35,0)	1,50 (0,98; 2,41)	
Suchość ust	53/152 (38,2)	46/137 (33,6)	1,22 (0,75; 1,98)	
Lepka ślina	50/152 (32,9)	35/137 (25,5)	1,43 (0,86; 2,38)	

Domena	CET+PLA +5-FI	PLA +5-FI	Różnica (95% CI) lub OR (95% CI)	Różnica skorygowana o wartości wyjściowe (95% CI)
Kaszel	88/152 (58,6)	46/137 (33,6)	2,38 (1,48; 3,83)	
Złuszmopozucie	74/152 (48,7)	80/137 (58,5)	1,65 (1,03; 2,64)	
Inwestoriaruszu QLQ-15-PJ proste skale objawowe: liczba pacjentów doświadczających dość dużego bądź bardzo dużego nasilenia danego objawu od początku badania (brano pod uwagę objawy o największym nasileniu). Oszacowanie OR; n/N (%)				
Problemy z zębami	16/152 (10,5)	11/137 (8,0)	1,13 (0,64; 1,99)	
Problemy z otwieraniem ust	33/152 (21,7)	27/137 (29,7)	1,36 (0,80; 2,31)	
Suchość ust	44/152 (28,9)	30/137 (21,9)	1,24 (0,76; 2,08)	
Łepka ślina	50/152 (32,9)	40/137 (29,2)	0,65 (0,34; 1,23)	
Kaszel	19/152 (12,5)	23/137 (20,4)	0,92 (0,51; 1,67)	
Złuszmopozucie	28/152 (18,4)	25/137 (18,2)	1,01 (0,56; 1,84)	

^ Wyniki uzyskane metodą najmniejszych kwadratów (LS, ang. least squares), w nawiasie podano liczebności pacjentów bez brakujących danych (jeżeli zastosowano model wieloczynnikowy). *** W przypadku funkcjonowania fizycznego wyższe wyniki oznaczają większą funkcjonalność.

*** Wyższe wyniki oznaczają większe nasilenie symptomów.

† Wyniki przedstawione w postaci średniej z miary względem wartości początkowej, wynikijemny oznacza poprawę.

Bezpieczeństwo

W Tab. 30. przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa (populacja ogólna z badania EXTREME) cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny i 5-fluorouracylu we wnioskowanej populacji pacjentów w porównaniu do samej chemioterapii złożonej (związki platyny + 5-fluorouracylu).

Tab. 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny i 5-fluorouracylu.

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	HHTI (95% CI)
	CET+PLA + 5-FI	PLA + 5-FI			
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	26/222 (11,7)	16/220 (7,3)	1,69 (0,88; 3,25)	4,44 (-1,01; 9,89)	-
Zgon związany z podawanym lečeniem	3/219 (1,4)	7/215 (3,3)	0,41 (0,11; 1,62)	-1,89 (-4,71; 0,94)	-
3. lub 4. stopień nasilenia					
Zdarzenia niepożądane ogółem	179/219 (81,7)	164/215 (76,3)	1,39 (0,87; 2,22)	5,46 (-2,19; 13,11)	-
Neutropenia	49/219 (22,4)	50/215 (23,3)	0,95 (0,61; 1,49)	0,88 (-3,78; 7,02)	-
Anemia	29/219 (13,2)	41/215 (19,1)	0,65 (0,39; 1,09)	-5,83 (-12,74; 1,08)	-
Trombocytopenia	24/219 (11,0)	24/215 (11,2)	0,96 (0,54; 1,78)	0,20 (-6,11; 5,70)	-

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNTI (95% CI)
	CET+PLA + 5-FU	PLA + 5-FU			
Leukopenia	19/219 (8,7)	19/215 (8,8)	0,98 (0,50; 1,91)	0,16 (-5,48; 5,16)	-
Reakcje skórne	20/219 (9,1)	1/215 (0,5)	21,51 (2,86; 161,75)	8,67 (4,75; 12,59)	11,54 (7,94; 21,07)
Hipokaliemia	16/219 (7,3)	10/215 (4,7)	1,62 (0,72; 3,65)	2,65 (-1,80; 7,10)	-
Kardiologiczne zdarzenia niepożądane	16/219 (7,3)	9/215 (4,2)	1,80 (0,78; 4,18)	3,12 (-1,24; 7,48)	-
Wymioty	12/219 (5,5)	6/215 (2,8)	2,02 (0,74; 5,48)	2,69 (-1,04; 6,42)	-
Asteria	11/219 (5,0)	12/215 (5,6)	0,89 (0,39; 2,07)	0,56 (-4,78; 3,66)	-
Łagodność	11/219 (5,0)	3/215 (1,4)	3,74 (1,03; 13,59)	3,63 (0,34; 6,92)	27,57 (14,46; 296,66)
Hipomagnezemia	11/219 (5,0)	3/215 (1,4)	3,74 (1,03; 13,59)	3,63 (0,34; 6,92)	27,57 (14,46; 296,66)
Gorączka neutropeniczna	10/219 (4,6)	10/215 (4,7)	0,98 (0,40; 2,41)	-0,08 (-4,08; 3,86)	-
Iluzje słuchu	9/219 (4,1)	17/215 (7,9)	0,50 (0,22; 1,15)	8,80 (-8,26; 0,67)	-
Zapalenie płuc	9/219 (4,1)	4/215 (1,9)	2,26 (0,69; 7,46)	2,25 (-0,94; 5,44)	-
Hipokaliemia	9/219 (4,1)	2/215 (0,9)	4,56 (0,97; 21,38)	3,18 (0,25; 6,10)	31,45 (16,38; 394,11)
Sepsa (w tym wstrząs septyczny)	9/219 (4,1)	1/215 (0,5)	9,17 (1,15; 73,03)	3,64 (0,86; 6,43)	27,44 (15,56; 115,95)
Krwawienie z guza	3/219 (1,4)	6/215 (2,8)	0,48 (0,12; 1,96)	-1,42 (-4,11; 1,27)	-
Zmniejszenie stanu sprawności	2/219 (0,9)	4/215 (1,9)	0,49 (0,09; 2,68)	-0,95 (-3,15; 1,25)	-
Niewydolność oddechowa	1/219 (0,5)	5/215 (2,3)	0,19 (0,02; 1,66)	-1,87 (-4,07; 0,33)	-
4. stopień nasilenia					
Zdarzenia niepożądane ogółem	67/219 (30,6)	66/215 (30,7)	1,00 (0,66; 1,50)	0,10 (-8,78; 8,57)	-
Neutropenia	9/219 (4,1)	18/215 (8,4)	0,47 (0,21; 1,07)	4,26 (-8,80; 0,28)	-
Anemia	2/219 (0,9)	2/215 (0,9)	0,98 (0,14; 7,08)	0,02 (-1,82; 1,78)	-
Trombocytopeia	0/219 (0,0)	3/215 (1,4)	0,14 (0,01; 2,69)	-1,40 (-3,19; 0,40)	-
Leukopenia	4/219 (1,8)	5/215 (2,3)	0,78 (0,21; 2,95)	-0,50 (-3,18; 2,18)	-
Reakcje skórne	0/219 (0,0)	0/215 (0,0)	-	0,00 (-0,90; 0,90)	-
Hipokaliemia	2/219 (0,9)	1/215 (0,5)	1,97 (0,18; 21,91)	0,45 (-1,11; 2,00)	-
Kardiologiczne zdarzenia niepożądane	11/219 (5,0)	7/215 (3,3)	1,57 (0,60; 4,13)	1,77 (-1,97; 5,51)	-
Wymioty	0/219 (0,0)	0/215 (0,0)	-	0,00 (-0,90; 0,90)	-
Asteria	1/219 (0,5)	1/215 (0,5)	0,98 (0,06; 15,80)	-0,01 (-1,28; 1,27)	-

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	HNTI (95% CI)
	CET+PLA + 5-FU	PLA + 5-FU			
śmierć	2/219 (0,9)	1/215 (0,5)	1,97 (0,18; 21,91)	0,45 (-1,11; 2,00)	-
hipomagnezemia	8/219 (3,7)	1/215 (0,5)	8,11 (1,01; 65,44)	3,19 (0,54; 5,83)	31,37 (17,14; 184,53)
Gorączka neutropeniczna	2/219 (0,9)	4/215 (1,9)	0,49 (0,09; 2,68)	0,95 (-3,15; 1,25)	-
Ilusie duszności	2/219 (0,9)	5/215 (2,3)	0,39 (0,07; 2,02)	-1,41 (-3,79; 0,96)	-
Zapalenie płuc	3/219 (1,4)	1/215 (0,5)	2,97 (0,31; 28,80)	0,90 (-0,88; 2,69)	-
Hipokalcemia	5/219 (2,3)	0/215 (0,0)	11,05 (0,61; 201,10)	2,28 (0,12; 4,44)	43,80 (22,51; 814,55)
Sepsa (w tym wstrząs septyczny)	6/219 (2,7)	1/215 (0,5)	6,08 (0,72; 50,50)	2,27 (-0,07; 4,62)	-
Krwawienie z guza	2/219 (0,9)	4/215 (1,9)	0,49 (0,09; 2,68)	0,95 (-3,15; 1,25)	-
Zmniejszenie stanu sprawności	1/219 (0,5)	4/215 (1,9)	0,24 (0,03; 2,18)	-1,40 (-3,42; 0,61)	-
Niewydolność oddechowa	0/219 (0,0)	4/215 (1,9)	0,11 (0,01; 2,00)	-1,86 (-3,87; 0,15)	-

8.2 Zidentyfikowane ograniczenia

8.2.1 Ograniczenia analizy

Analizę przeprowadzono w oparciu o jedno randomizowane badanie kliniczne, bezpośrednio porównujące oceniane interwencje, dzięki czemu nie ma niepewności i ograniczeń związanych z koniecznością metaanalizy danych lub porównaniem pośrednim. Pewnego rodzaju ograniczeniem jest brak możliwości przeprowadzenia własnych obliczeń i konieczność przyjęcia wartości z publikacji w przypadku wyników przedstawionych poprzez iloraz ryzyka (HR). Ograniczenie to jest typowe dla prac, w których wykorzystuje się tę miarę efektu i nie powinno mieć żadnego wpływu na wnioski analizy.

W zakresie większości ocenianych aspektów jakości życia nie podano parametrów zmienności, co uniemożliwiło analitykom samodzielne oszacowanie wartości p, w związku z czym przyjęto wyniki za autorami badania. Należy jednak zauważyć, że w związku z brakiem zaślepienia badania oraz naturą choroby (zaawansowany rak głowy i szyi) pomiar jakości życia ma znaczenie uzupełniające w stosunku do pozostałych punktów końcowych, takich jak OS.

8.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

Spśród zidentyfikowanych ograniczeń analizy należy przede wszystkim wymienić:

- niewielką liczbę badań włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa - zidentyfikowano tylko jedno badanie RCT (EXTREME), spełniające kryteria włączenia do przeglądu; badanie to zostało zaprojektowane w sposób poprawny, przy

wykorzystaniu odpowiednich technik randomizacji (scentralizowany interaktywny system odpowiedzi głosowej oraz permutowane bloki);

- różnice w kryteriach włączenia pacjentów do zidentyfikowanego badania i kryteriach włączenia do wnioskowanego programu lekowego - brak pełnej zgodności selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku; z drugiej strony, w oparciu o niepublikowane dane z badania EXTREME dostarczone przez wnioskodawcę, przeprowadzono dodatkową analizę dla populacji zgodnej z wnioskiem, której wyniki wskazują na wyższą korzyść zdrowotną w tej populacji ([REDACTED])

██████████. Jednocześnie należy zauważyć, że rygorystyczne przestrzeganie kryteriów włączenia opisanych w programie lekowym skutkowałoby brakiem identyfikacji jakichkolwiek badań klinicznych; różnice pomiędzy całą populacją objętą badaniem a populacją wnioskowana dotyczą trzech parametrów:

[REDACTED]

[illegible][illegible]

- fakt, że badanie EXTREME nie było zaślepione, jednak z uwagi na charakter pierwszorzędowego punktu końcowego (OS), brak zaślepienia nie powinien wpływać na wnioski z obserwacji;
- fakt, że w badaniu EXTREME wybór stosowanego związku platyny (cisplatyny bądź karboplatyny) zależał od decyzji badacza [REDACTED]

w badaniu EXTREME 1/3 pacjentów stosowała karboplatinę, która wiąże się z niższym wskaźnikiem odpowiedzi niż cisplatyna [Forastiere 1992]; różnica ta jednak nie powinna wpływać na wnioskowanie, gdyż obie badane grupy były dobrze zrównoważone w stosunku do liczby pacjentów przyjmujących karboplatinę (73 pacjentów z grupy cetuksymabu + chemioterapii i 85 z grupy samej chemioterapii stosowało karboplatinę; ponadto w trakcie leczenia 10% z grupy cetuksymabu i 15% pacjentów z grupy samej chemioterapii otrzymujących cisplatynę nie tolerowało powyższego związku, w związku z czym zmieniono im leczenie na karboplatinę);

- fakt, iż w badaniu EXTREME dopuszczona była modyfikacja dawek cetuksymabu oraz chemioterapii, jednak stopień przestrzegania zaleceń dotyczących schematu dawkowania zarówno cetuksymabu, jak i chemioterapii był wysoki (84% pacjentów z grupy cetuksymabu uzyskało względną intensywność dawki $\geq 80\%$);
- fakt, iż spośród 812 uzupełnionych kwestionariuszy, 60% zostało poddanych ocenie. Trudności w przeprowadzeniu oceny jakości życia są uzasadnione, biorąc pod uwagę ciężki stan pacjentów oraz wysokie ryzyko zgonu. Liczba dostępnych danych została też ograniczona przez brak możliwości przeprowadzenia oceny jakości życia na Węgrzech (n=43), Słowacji (n=4) i Ukrainie (n=34), co spowodowane było brakiem oficjalnych tłumaczeń kwestionariuszy (prawie 20% uczestników badania; 80% populacji ITT uzupełniło przynajmniej jeden kwestionariusz). Analiza przyczyn będących powodem brakujących danych końcowych (ang. *monotone missing data*) przeprowadzona przez autorów publikacji Mesia 2010 wykazała, zależność między gorszym ogólnym stanem zdrowia/jakością życia a większym prawdopodobieństwem przerwania udziału w tej części badania, przy czym nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między analizowanymi grupami. Wnioski te potwierdziła analiza mieszaniny schematów (ang. *pattern-mixture analysis*). Ponadto, ocena jakości życia nie była obowiązkowa w badaniu.

8.3 Wyniki innych analiz

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 2 opracowania wtórne, w których analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny i 5-fluorouracylu w populacji pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, które spełniły predefiniowane kryteria włączenia.

Dodatkowo, w celu odnalezienia innych, opublikowanych analiz przeprowadzono przegląd stron internetowych agencji zrzeszonych w INAHTA (The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health), innych agencji oraz organizacji działających w ochronie zdrowia. Na stronach agencji zidentyfikowano 4 dodatkowe raporty (agencja NICE, HAS, PBAC, ZN) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo cetuksymabu w całej populacji z SCCHN w chorobie nawracającej lub z przerzutami lub w subpopulacji z ogniskiem pierwotnym w obrębie jamy ustnej. Nie zidentyfikowano raportu, który oceniałby skuteczność i bezpieczeństwo cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie we wnioskowanej populacji zdefiniowanej zapisami wnioskowanego programu lekowego.

Zidentyfikowane opracowania stosowały szersze kryteria włączenia do przeglądu niż przyjęte w analizie, przez co obok badania EXTREME, włączono do nich także inne, wykluczone z niniejszej analizy. Prezentowane w zidentyfikowanych opracowaniach wyniki pokrywają się z wynikami przedstawionymi w części szczegółowej, dotyczącej oceny skuteczności cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii.

8.4 Siła dowodów

Przegląd badań pierwotnych w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa terapii cetuksymabem stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny i 5-fluorouracylu w leczeniu pacjentów z SCCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami wskazuje na umiarkowaną siłę dowodów, co spowodowane jest przede wszystkim zidentyfikowaniem tylko jednego badania spełniającego kryteria włączenia do przeglądu oraz brakiem zaślepienia tego badania. Z drugiej jednak strony, w badaniu EXTREME uczestniczyła dość duża, biorąc pod uwagę wskazanie (SCCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami) grupa chorych (442 pacjentów, w tym 222 leczonych cetuksymabem),

Badanie EXTREME nie było zaślepiene, jednak z uwagi na charakter punktów końcowych, w szczególności pierwszorzędowy punkt końcowy, tj. przeżycie całkowite, brak zaślepienia nie powinien wpływać na wnioski z obserwacji. Dodatkowo, oceniane punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia chorób nowotworowych (zgodnie z wytycznymi EMA i FDA [APD Erbitux]), a obserwowane pomiędzy porównywanymi grupami różnice są wyraźne w przypadku większości analizowanych punktów końcowych. Biorąc powyższe pod uwagę, zgromadzony materiał pozwala na wnioskowanie o istnieniu dodatkowej korzyści klinicznej wynikającej z dodania cetuksymabu do standardowej terapii w leczeniu pacjentów z SCCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.

9 Wnioski

Celem pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa cetuksymabu (Erbix®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu w leczeniu pacjentów z SCCN [REDACTED] w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, w porównaniu do samej chemioterapii złożonej ze związków platyny (cisplatyna bądź karboplatyna) i 5-fluorouracylu. [REDACTED]

Cetuksymab (Erbix®) w SCCN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami refundowany jest 22 krajach EU & EFTA, w tym w krajach o podobnym PKB do Polski (Austria, Belgia, Bułgaria, Chorwacja, Dania, Estonia, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Irlandia, Włochy, Luksemburg, Holandia, Norwegia, Portugalia, Słowacja, Słowenia, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, Wielka Brytania).

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano jedno randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne opisujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii cetuksymabem stosowanym w skojarzeniu z chemioterapią złożoną (związek platyny + 5-fluorouracyl) - EXTREME.

Głównym celem wieloośrodkowego badania EXTREME było wykazanie wyższości cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią nad terapią złożoną z samej chemioterapii w zakresie wydłużenia OS.

Dodanie cetuksymabu do chemioterapii złożonej ze związków platyny i 5-fluorouracylu przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia mediany OS o 2,7 miesiąca oraz do redukcji ryzyka zgonu o 20% w porównaniu do grupy przyjmującej wyłącznie chemioterapię (pierwszorzędowy punkt końcowy) w populacji pacjentów włączonych do badania EXTREME.

Cetuksymab przyczynił się również do istotnej statystycznie poprawy wyników w zakresie następujących drugorzędowych punktów końcowych:

- PFS: wydłużenie przeżycia wolnego od progresji o 2,3 miesiąca oraz redukcja ryzyka wystąpienia progresji o 46% [REDACTED]

- odpowiedź całkowita lub częściowa utrzymująca się co najmniej 4 tygodnie: 36% (cetuksymab + chemioterapia) vs 20% (chemioterapia) pacjentów uzyskujących odpowiedź;
- kontrola choroby: 81% (cetuksymab + chemioterapia) vs 60% (chemioterapia) pacjentów uzyskujących kontrolę choroby;
- czas do niepowodzenia leczenia: redukcja ryzyka niepowodzenia leczenia o 41%

W zakresie czasu trwania odpowiedzi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy dwiema badanymi grupami.

Uzupełnienie standardowej chemioterapii cetuksymabem nie tylko w sposób istotny statystycznie wpływa pozytywnie na klinicznie istotne parametry jak PFS i OS, odpowiedź i kontrolę choroby lecz również nie wpływa negatywnie na jakość życia. Co więcej, cetuksymab podawany z chemioterapią standardową prowadzi do łagodzenia niektórych objawów związanych z SCCHN. Średni wynik w zakresie ogólnego stanu zdrowia/oceny jakości życia (ang. *global health status/QoL*) kwestionariusza QLQ-C30 wskazuje na korzystny wpływ cetuksymabu, przy jednoczesnym braku istotnych statystycznie różnic na niekorzyść cetuksymabu w którejkolwiek innej skali będącej składową kwestionariusza. Biorąc pod uwagę schemat przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu, dodanie cetuksymabu do chemioterapii standardowej wiąże się z istotną statystycznie poprawą ogólnego stanu zdrowia/oceny jakości życia w porównaniu do grupy otrzymującej wyłącznie chemioterapię. Podobna analiza przeprowadzona dla skali funkcjonowania społecznego wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, co sugeruje, że dodanie cetuksymabu do chemioterapii opartej na platynie nie wpływa negatywnie na funkcjonowanie pacjentów w kontekście społecznym. Wyniki QLQ-H&N35 również były zazwyczaj korzystniejsze w grupie przyjmującej cetuksymab.

Profil bezpieczeństwa był porównywalny w obu badanych grupach, co wskazuje, że dodanie cetuksymabu do standardowego schematu chemioterapii jest dobrze tolerowane przez pacjentów, nie zwiększając toksyczności leczenia. Spośród częstych zdarzeń niepożądanych, stwierdzonych u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek grupie, jedynie reakcje skórne pojawiały się istotnie statystycznie częściej wśród pacjentów otrzymujących cetuksymab. Reakcje takie, obserwowane także w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego i w chorobie lokoregionalnej SCCHN, są typowe dla terapii anty-EGFR.

Wnioski:

[REDACTED]

- Oceniane punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia chorób nowotworowych (zgodnie z wytycznymi EMA i FDA [APD Erbitux]). Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu EXTREME jest OS - ocena ryzyka zgonu, co pozwala na obiektywne stwierdzenie zależności pomiędzy porównywanymi interwencjami.

- Dodanie cetuksymabu do chemioterapii złożonej ze związków platyny i 5-fluorouracylu w leczeniu dorosłych pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami stanowi opcję o większej skuteczności w stosunku do standardowej chemioterapii, przy jednoczesnym porównywalnym profilu bezpieczeństwa:
 - o Stwierdzono istotną statystycznie większą skuteczność terapii uzupełnionej cetuksymabem (Erbix®) w zakresie OS, PFS, czasu do niepowodzenia leczenia, odpowiedzi utrzymującej się co najmniej 4 tygodnie i kontroli choroby;
 - o Różnice istotne statystycznie stwierdzone w kwestionariuszach QLQ-H&N35 i QLQ-C30 wskazują na korzyść z leczenia cetuksymabem. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie wskazujących na spadek jakości życia związany z podawaniem cetuksymabu;
 - o Istotnie statystycznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej cetuksymabem stwierdzono w przypadku reakcji skórnych (typowy skutek terapii anty-EGFR) oraz w przypadku 4 kategorii rzadko występujących zdarzeń (mniej niż 10% pacjentów w którejkolwiek grupie);

Zawężenie populacji chorych, zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego, [redacted] przynosi dodatkową, większą niż w populacji ogólnej (ITT), korzyść kliniczną;

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- Lek Erbix® (cetuksymab) odpowiada na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną polskich pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. Jako terapia skojarzona z chemioterapią opartą o związki platyny + 5-fluorouracyl, jest pierwszym lekiem o udowodnionym wpływie na przedłużenie życia chorych w tej grupie. Jednocześnie jest terapią uznawaną za standard leczenia według światowych wytycznych klinicznych (EHNS-ESMO-ESTRO 2010, NOCN 2015, ENTOK 2016, SEOM 2013) w I linii leczenia chorych w dobrym stanie ogólnym, szczególnie gdy obecne są przerzuty odległe.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 31. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 21.08.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Head and Neck Neoplasms"[Mesh]	287 147
#2	Head and Neck Neoplasms [tw]	50 752
#3	Head [tw]	323 857
#4	Neck [tw]	229 363
#5	Neoplasm [tw]	658 027
#6	Neoplasms [tw]	2 461 371
#7	Cancer [tw]	1 498 723
#8	Carcinoma [tw]	752 313
#9	#3 OR #4	446 903
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8	3 068 424
#11	SCCHN [tw]	1431
#12	#9 AND #10	111 950
#13	#11 OR #12	111 960
#14	"Cetuximab"[Mesh]	3893
#15	cetuximab [tw]	6 301
#16	Erbix [tw]	324
#17	C225 [tw]	320
#18	IMC* C225 [tw]	73
#19	MAb C225 [tw]	17
#20	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	6457
#21	metasta* [tw]	508 443
#22	recurren* [tw]	612 752
#23	r/m [tw]	232
#24	#21 OR #22 OR #23	1 033 309
#25	randomized controlled trial [pt]	466 944
#26	controlled clinical trial [pt]	554 676
#27	randomized [tiab]	452 072
#28	placebo [tiab]	196 127
#29	clinical trials as topic [mesh:noexp]	184 480
#30	randomly [tiab]	296 024
#31	trial [ti]	185 866
#32	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	1 174 557
#33	animals [mh] NOT humans [mh]	4 487 028

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#34	#32 NOT #33	1 081 436
#35	#13 AND #20 AND #24	582
#36	#34 AND #35	152

Tab. 32. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 21.08.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Head and Neck Neoplasms] explode all trees	4930
#2	Head and Neck Neoplasms	2 531
#3	Head	23 910
#4	Neck	20 658
#5	Neoplasm	21 328
#6	Neoplasms	56 785
#7	Cancer	131 893
#8	Carcinoma	30 842
#9	#3 or #4	33 387
#10	#5 or #6 or #7 or #8	147 899
#11	SCCHN	385
#12	#9 and #10	8 595
#13	#11 or #12	8616
#14	MeSH descriptor: [Cetuximab] explode all trees	435
#15	cetuximab	1 555
#16	Erbix	66
#17	C225	24
#18	IMC C225	3
#19	IMC-C225	3
#20	MAb C225	2
#21	#14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20	1 570
#22	metasta*	29 324
#23	recurren*	52 943
#24	#22 or #23	76 071
#25	#13 and #21 and #24	277

Tab. 33. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 21.08.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'head and neck tumor'/exp OR 'head and neck tumor'	29 552

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#2	'cetuximab'/exp OR 'cetuximab'	25 328
#3	'metastasis'	624 759
#4	recurrent	480 437
#5	#3 OR #4	1 074 702
#6	#1 AND #2 AND #5	2052
#7	#6 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de) AND [embase] /im	140

Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 34. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 21.08.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Head and Neck Neoplasms"[Mesh]	287 147
#2	Head and Neck Neoplasms [tw]	50 752
#3	Head [tw]	323 857
#4	Neck [tw]	229 363
#5	Neoplasm [tw]	658 027
#6	Neoplasms [tw]	2 461 371
#7	Cancer [tw]	1 498 723
#8	Carcinoma [tw]	752 313
#9	#3 OR #4	446 903
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8	3 068 424
#11	SCCHN [tw]	1431
#12	#9 AND #10	111 950
#13	#11 OR #12	111 960
#14	"Cetuximab"[Mesh]	3893
#15	cetuximab [tw]	6 301
#16	Erbix [tw]	324
#17	C225 [tw]	320
#18	IMC*C225 [tw]	73
#19	MAb C225 [tw]	17
#20	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	6457
#21	metasta* [tw]	508 443
#22	recurren* [tw]	612 752
#23	r/m [tw]	232
#24	#21 OR #22 OR #23	1 033 309
#25	#13 AND #20 AND #24	582
#26	real world [tw]	28 173

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#27	practic* [tw]	1 243 644
#28	effectiveness [tw]	390 986
#29	retrospective [tw]	836 682
#30	#26 OR #27 OR #28 OR #29	2 355 900
#31	#25 AND #30	140

Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 21.08.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Head and Neck Neoplasms] explode all trees	4930
#2	Head and Neck Neoplasms	2 531
#3	Head	23 910
#4	Neck	20 658
#5	Neoplasm	21 328
#6	Neoplasms	56 785
#7	Cancer	131 893
#8	Carcinoma	30 842
#9	#3 or #4	33 387
#10	#5 or #6 or #7 or #8	147 899
#11	SCCHN	385
#12	#9 and #10	8 595
#13	#11 or #12	8616
#14	MeSH descriptor: [Cetuximab] explode all trees	435
#15	cetuximab	1 555
#16	Erbitux	66
#17	C225	24
#18	IMC C225	3
#19	IMC-C225	3
#20	MAb C225	2
#21	#14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20	1 570
#22	metasta*	29 324
#23	recurren*	52 943
#24	#22 or #23	76 071
#25	#13 and #21 and #24	277

Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 21.08.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'head and neck tumor'/exp OR 'head and neck tumor'	29 5 522
#2	'cetuximab'/exp OR 'cetuximab'	25 328
#3	'metastasis'	624 759
#4	recurrent	480 437
#5	#3 OR #4	1 074 702
#6	#1 AND #2 AND #5	2052
#7	#6 AND 'retrospective study'/de	219
#8	real AND world	66 845
#9	practical	256 514
#10	effectiveness	701 724
#11	#8 OR #9 OR #10	1 002 483
#12	#6 AND #11	171
#13	#7 OR #12	372
#14	#13 AND [embase] /lim	367

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 37. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 21.08.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Head and Neck Neoplasms"[Mesh]	287 147
#2	Head and Neck Neoplasms [tw]	50 752
#3	Head [tw]	323 857
#4	Neck [tw]	229 363
#5	Neoplasm [tw]	658 027
#6	Neoplasms [tw]	2 461 371
#7	Cancer [tw]	1 498 723
#8	Carcinoma [tw]	752 313
#9	#3 OR #4	446 903
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8	3 068 424
#11	SCCHN [tw]	1431
#12	#9 AND #10	111 950
#13	#11 OR #12	111 960
#14	"Cetuximab"[Mesh]	3893
#15	cetuximab [tw]	6 301
#16	Erbix [tw]	324
#17	C225 [tw]	320

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#18	IMC* C225 [tw]	73
#19	MAB C225 [tw]	17
#20	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	6 457
#21	metasta* [tw]	508 443
#22	recurren* [tw]	612 752
#23	r/m [tw]	232
#24	#21 OR #22 OR #23	1 033 309
#25	#13 AND #20 AND #24	582
#26	#25 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis	45

Tab. 38. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 21.08.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Head and Neck Neoplasms] explode all trees	4930
#2	Head and Neck Neoplasms	2 531
#3	Head	23 910
#4	Neck	20 658
#5	Neoplasm	21 328
#6	Neoplasms	56 785
#7	Cancer	131 893
#8	Carcinoma	30 842
#9	#3 or #4	33 387
#10	#5 or #6 or #7 or #8	147 899
#11	SCCHN	385
#12	#9 and #10	8 595
#13	#11 or #12	8 616
#14	MeSH descriptor: [Cetuximab] explode all trees	435
#15	cetuximab	1 555
#16	Erbix	66
#17	C225	24
#18	IMC C225	3
#19	IMC-C225	3
#20	MAB C225	2
#21	#14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20	1 570
#22	metasta*	29 324
#23	recurren*	52 943
#24	#22 or #23	76 071
#25	#13 and #21 and #24	277

Tab. 39. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 21.08.2018.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'head and neck tumor'/exp OR 'head and neck tumor'	29 5 522
#2	'cetuximab'/exp OR 'cetuximab'	25 328
#3	'metastasis'	624 759
#4	recurrent	480 437
#5	#3 OR #4	1 074 702
#6	#1 AND #2 AND #5	2052
#7	#6 AND 'systematic review'/de AND [embase]/lim	52

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Badania pierwotne

EXTREME

Vermorken 2008

Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer H-R, Oupissol D, Peyrade F, Benasso M, Wynnichenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal A, Hitt R. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-27.

Mesia 2010

Mesia R, Rivera F, Kawecki A, Rottey S, Hitt R, Kienzer H, Oupissol D, De Raucourt D, Benasso M, Koralewski P, Delord J-P, Bokemeyer C, Curran D, Gross A, Vermorken JB. Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol.* 2010 Oct;21(10):1967-73.

Rivera 2009

Rivera F, Garcia-Castano A, Vega N, Vega-Villegas ME, Gutierrez-Sanz L. Cetuximab in metastatic or recurrent head and neck cancer: the EXTREME trial. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9(10):1421-1428.

Badania efektywności praktycznej

de Mello RA, Gerós S, Alves MP, Moreira F, Avezedo I, Dinis J. Cetuximab plus platinum-based chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: a retrospective study in a single comprehensive European cancer institution. *PLoS One.* 2014 Feb 6;9(2):e86697. doi: 10.1371/journal.pone.0086697. eCollection 2014.

Lynggaard CD, Therkildsen MH, Kristensen CA, Specht L. The EXTREME regimen for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): treatment outcome in a single institution cohort. *Acta Oncol.* 2015 Jul;54(7):1071-5. doi: 10.3109/0284186X.2014.964308. Epub 2014 Oct 24.

van der Linden N, Buter J, Pescott CP, Lalisang RI, de Boer JP, de Graeff A, van Herpen CM, Baatenburg de Jong RJ, Uyl-de Groot CA. Treatments and costs for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in the Netherlands. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016 Feb;273(2):455-64. doi: 10.1007/s00405-015-3495-y. Epub 2015 Jan 21.

Mutlu H, Salim DK, Gündüz Ş, Eryılmaz MK, Musri FY, Coşkun HŞ. Docetaxel plus cisplatin plus fluorouracil versus carboplatin plus fluorouracil-cetuximab in first-line setting in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell cancer who did not previously

receive neoadjuvant or adjuvant chemotherapy, which is standard? *J Cancer Res Ther.* 2017 Jul-Sep;13(3):510-513. doi: 10.4103/0973-1482.161933.

Magnes T, Melchardt T, Weiss L, Mittermair C, Neureiter D, Klieser E, Gampenrieder S, Moser G, Gaggli A, Greil R, Egle A. Prognostic score in patients with recurrent or metastatic carcinoma of the head and neck treated with cetuximab and chemotherapy. *PLoS One.* 2017 Jul 7;12(7):e0180995. doi: 10.1371/journal.pone.0180995. eCollection 2017.

Burgy M, Barthélémy P, Lefevre F, Dupret-Bories A, Truntzer P, Korenbaum C, Flesch H, Bronner G, Borel C. Cetuximab-Carboplatin-5-Fluorouracil Regimen in Elderly Patients with Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous-Cell Carcinoma: A French Retrospective Survey. *Oncology.* 2017;93(1):11-17. doi: 10.1159/000454732. Epub 2017 Apr 20.

Yanamoto S, Umeda M, Kioi M, Kirita T, Yamashita T, Hiratsuka H, Yokoo S, Tanzawa H, Uzawa N, Shibahara T, Ota Y, Kurita H, Okura M, Hamakawa H, Kusakawa J, Tohnai I. Multicenter retrospective study of cetuximab plus platinum-based chemotherapy for recurrent or metastatic oral squamous cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018 Mar;81(3):549-554. doi: 10.1007/s00280-018-3531-x. Epub 2018 Jan 30.

Opracowania wtórne

Cripps C, Winkvist E, Devries MC, Stys-Norman D, Gilbert R; Head and Neck Cancer Disease Site Group. Epidermal growth factor receptor targeted therapy in stages III and IV head and neck cancer. *Curr Oncol.* 2010 Jun;17(3):37-48.

Reeves TD, Hill EG, Armeson KE, Gillespie MB. Cetuximab therapy for head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review of the data. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 May;144(5):676-84.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Tab. 40. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Prace zidentyfikowane w bazach danych		
Bourhis 2006	Bourhis J, Rivera F, Mesia R, Awada A, Geoffrois L, Borel C, Humblet Y, Lopez-Pousa A, Hitt R, Villegas MEV, Duck L, Rosine D, Amellal N, Schueler A, Harstrick A. Phase I/II study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2006; 24(18):2866-2872.	Wszyscy pacjenci przyjmowali cetuksymab, randomizacja ze względu na rodzaj podanego związku platyny.
Burtress 2005a	Burtress B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA. Phase III Randomized Trial of Cisplatin Plus Placebo Compared With Cisplatin Plus Cetuximab in Metastatic/Recurrent Head and Neck Cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Study. <i>J Clin Oncol</i> . 2005;23:8646-8654.	Niewłaściwa interwencja. Pacjenci z grupy badanej otrzymywali cetuksymab + cisplatynę, natomiast pacjenci z grupy kontrolnej - cisplatynę + placebo. Pacjenci nie otrzymywali 5-fluorouracylu.
Conley 2000	Conley BA, Gore-Langton RE, Cheson BD. Clinical trials, referral resource. Treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. <i>Oncology (Williston Park)</i> . 2000 Apr;14(4):553-4, 559, 561.	Brak dostępu do pełnego tekstu.
Guo 2015	Guo Y, Shi M, Yang A, Feng J, Zhu X, Choi YJ, Hu G, Pan J, Hu C, Luo R, Zhang Y, Zhou L, Cheng Y, Lüpfert C, Cai J, Shi Y. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab first-line for Asian patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the Head and neck: Results of an open-label, single-arm, multicenter trial. <i>Head Neck</i> . 2015 Aug;37(8):1081-7.	Badanie niekontrolowane.
Harding 2005	Harding J, Burtress B. Cetuximab: An epidermal growth factor receptor chimeric human-murine monoclonal antibody. <i>Drugs of Today</i> . 2005; 41(2):107-127.	Brak dostępu do pełnego tekstu.

Soulières 2016	Soulières D., Aguilar J.L., Chen E., Misiukiewicz K., Ernst S., Lee H.J., Bryant K., He S., Obasaju C.K., Chang S.-C., Chin S., Adkins D. Cetuximab plus platinum-based chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: A randomized, double-blind safety study comparing cetuximab produced from two manufacturing processes using the EXTREME study regimen. <i>BMC Cancer</i> (2016) 16:1 Article Number: 19. Date of Publication: 14 Jan 2016.	Wszyscy pacjenci przyjmowali cetuksymab. Celem niniejszego badania było porównanie profilu bezpieczeństwa cetuksymabu, wytwarzanego przy wykorzystaniu dwóch różnych procesów produkcji (cetuksymab wytwarzany przez spółkę z siedzibą w Europie - Boehringer Ingelheim vs cetuksymab wytwarzany przez amerykańską firmę - ImClone).
Vermorken 2008b	Vermorken JB, Herbst RS, Leon X, Amellal N, Baselga J. Overview of the efficacy of cetuximab in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in patients who previously failed platinum-based therapies. <i>Cancer</i> . 2008 Jun 15; 112(12):2710-9. doi: 10.1002/cncr.23442	Zestawienie wyników z badań nierandomizowanych z wynikami badania retrospektywnego.
Publikacje odnalezione w referencjach prac zidentyfikowanych w bazach danych		
Baselga 2005	Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, Tortolero-Luna G, Cortes-Funes H, Hitt R, Gascon P, Amellal N, Harstrick A, Eckardt A. Phase II multicenter study of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2005; 23(24): 5568-5577.	Badanie niekontrolowane. Ponadto niewłaściwa interwencja: pacjenci otrzymywali cetuksymab + cisplatynę /karboplatinę. Pacjenci nie otrzymywali 5-fluorouracylu.
Burtress 2005b	Burtress B. Cetuximab and cisplatin for chemotherapy-refractory squamous cell cancer of the head and neck. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2005; 23(24): 5440-5442.	Artykuł wstępny.
Herbst 2005	Herbst RS, Arquette M, Shin DM, Dicke K, Vokes EE, Azamian N, Hong WK, Kies MS. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2005; 23(24): 5578-5587.	Brak kontroli. Ponadto niewłaściwa interwencja: pacjenci otrzymywali cetuksymab + cisplatynę. Pacjenci nie otrzymywali 5-fluorouracylu.
Locati 2009	Locati LD, Bossi P, Perrone F, Potepan P, Crippa F, Mariani L, Casieri P, Orsenigo M, Losa M, Bergamini C, Liberatoscioli C, Quattrone P, Calderone RG, Rinaldi G, Pilotti S, Licitra L. Cetuximab in recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas: A phase II study. <i>Oral Oncology</i> 2009; 45: 574-578	Niewłaściwa interwencja - pacjenci przyjmowali cetuksymab w monoterapii.
Shin 2001	Shin DM, Donato NJ, Perez-Soler R, et al. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy with C225 and cisplatin in patients with head and neck cancer. <i>Clin Cancer Res</i> . 2001; 7: 1204-1213.	Badanie niekontrolowane, nierandomizowane. Ponadto niewłaściwa interwencja: pacjenci otrzymywali cetuksymab + cisplatynę. Pacjenci nie otrzymywali 5-fluorouracylu.

Vermorken 2007	Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F, Knecht R, Amellal N, Schuele A, Baselga J. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2007 ; 25(16):2171-2177.	Badanie niekontrolowane. Ponadto niewłaściwa interwencja: pacjenci otrzymywali cetuksymab + cisplatynę /karboplatinę, bądź monoterapię cetuksymabem. Pacjenci nie otrzymywali 5-fluorouracylu.
----------------	--	--

Badania efektywności praktycznej

Tab. 41. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Laban 2016	Laban S, Kimmeyer J, Knecht R, Hoffmann TK, Busch CJ, Veit JA, Möckelmann N, Kurzweg T. Palliative treatment standards for head and neck squamous cell carcinoma: Survey of clinical routine in German-speaking countries. <i>HNO</i> . 2016 Jul 64(7):487-93. doi: 10.1007/s00106-016-0187-x.	Brak wyników mających znaczenie w niniejszej analizie, opis badania ankietowego.
Le Toumeau 2017	Le Toumeau C, Ghiani M, Cau MC, Depenni R, Ronzino G, Livi L, Montesarchio V, Bretagne M, Saint-Ghislain M, Schulten J, Messinger D, Sbrana A, Ghi MG. The observational ENCORE study: Cetuximab 1 platinum-based therapy (PBT) for first-line (1L) treatment of patients with recurrent/ metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN). <i>Annals of Oncology</i> (2017) 28 Supplement 5 (v382-v383). Date of Publication: 1 Sep 2017.	Abstrakt konferencyjny dotyczący fazy przedłużonej badania EXTREME, będącej wciąż w toku; brak jakichkolwiek wyników.
Peron 2014	Péron J, Polivka V, Chabaud S, Poupard M, Ceruse P, Ramade A, Girodet D, Zrounba P, Fayette J. An effective and well-tolerated strategy in recurrent and/or metastatic head and neck cancer: successive lines of active chemotherapeutic agents. <i>BMC Cancer</i> . 2014 Jul 10;14:504. doi: 10.1186/1471-2407-14-504.	Brak wydzielonych wyników dla leczenia cetuksymab + związku platyny + 5-fluorouracylu.
Siano 2017	Siano M, Infante G, Resteghini C, Cau MC, Alfieri S, Bergamini C, Granata R, Miceli R, Locati L, Licitra L, Bossi P. Outcome of recurrent and metastatic head and neck squamous cell cancer patients after first line platinum and cetuximab therapy. <i>Oral Oncol</i> . 2017 Jun;69:33-37. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.04.002. Epub 2017 Apr 9.	Analiza dotyczy różnych schematów terapeutycznych, a schemat uwzględniony w niniejszej analizie (cetuksymab + związku platyny + 5-fluorouracyl) stosuje tylko 14% pacjentów, przy czym brak jest wydzielonych wyników dla tej subpopulacji.

Touma 2014	Touma W, Koro SS, Ley J, Wildes TM, Michel L, Tao Y, Adkins D. Risk factors for and pre-medication to prevent cetuximab-induced infusion reactions in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. <i>Oral Oncol.</i> 2014 Sep;50(9):895-900. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.06.017. Epub 2014 Jul 15.	Brak wydzielonych wyników dla populacji z chorobą nawracającą lub z przerzutami.
------------	---	--

Opracowania wtórne

Tab. 42. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Chan 2015	Chan KK, Glenn AM, Weldon JC, Furness S, Worthington HV, Wakeford H. Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: targeted therapy and immunotherapy. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2015 Dec 1;(12).	Przegląd systematyczny w innej populacji niż populacja z SCCN w chorobie nawracającej (lub) z przerzutami. W ramach przeglądu Chan 2015 nie uwzględniono badań oceniających cetuksymab stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów.
Furness 2011	Furness S, Glenn A-M, Worthington HV, Pavitt S, Oliver R, Clarkson JE, MacLuskey M, Chan KKW, Conway DI. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2011;4, DOI: 10.1002/14651858.CD006386.pub3	Przegląd systematyczny w innej populacji niż populacja z SCCN w chorobie nawracającej (lub) z przerzutami. W ramach przeglądu Furness 2011 nie uwzględniono badań oceniających cetuksymab stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów.
Greenhalgh 2009	Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, Fleeman N, McLeod C, Dundar Y, Proudlove C, Shaw R. Cetuximab for the treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. <i>Health Technol Assess.</i> 2009 Oct;13 Suppl 3:49-54. doi: 10.3310/hta13suppl3/08.	Analiza przygotowana dla NICE, nie stanowi przeglądu systematycznego zgodnie z przyjętymi kryteriami (ewaluacja wniosku złożonego przez Merck-Serono w Wielkiej Brytanii w 2008 r.)
Guidi 2018	Guidi A, Codecà C, Ferrari D. Chemotherapy and immunotherapy for recurrent and metastatic head and neck cancer: a systematic review. <i>Med Oncol.</i> 2018 Feb 13;35(3):37. doi: 10.1007/s12032-018-1096-5.	Publikacja poglądowa, brak znamion systematyczności.
Mesia 2013	Mesia R, Pastor M, Grau JJ, del Barco E; SEOM. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (HNC) 2013. <i>Clin Transl Oncol.</i> 2013 Dec;15(12):1018-24. doi: 10.1007/s12094-013-1096-z. Epub 2013 Aug 27.	Brak cech przeglądu systematycznego (brak opisanej metodyki przeglądu)

Liu 2010	Liu L, Cao Y, Tan A, Liao C, Gao F. Cetuximab-based therapy versus non-cetuximab therapy for advanced cancer: A meta-analysis of 17 randomized controlled trials. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> 2010;65(5):849-861.	Brak wyszczególnionych wyników dla wnioskowanej populacji - analizowano łącznie wszystkie badania RCT dla nowotworów głowy i szyi (Bonner 2006, Vermorken 2008 i Burtneess 2005).
Petrelli 2012	Petrelli F, Barni S. Anti-EGFR-targeting agents in recurrent or metastatic head and neck carcinoma: a meta-analysis. <i>Head Neck</i> . 2012 Nov;34(11):1657-64.	Cel opracowania inny niż ocena skuteczności lub bezpieczeństwa leczenia cetuksymabem w populacji pacjentów z SCCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami
Pinto 2011	Pinto C, Barone CA, Girolomoni G, Russi EG, Merlano MC, Ferrari D, Maiello E; American Society of Clinical Oncology; European Society of Medical Oncology. Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination	Metodyka badania niezgodna z założeniami i przyjętymi w niniejszej analizie (przeszukano tylko bazę MEDLINE)
Sacco 2015	Sacco AG, Cohen EE. Current Treatment Options for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. <i>J Clin Oncol</i> . 2015 Oct 10;33(29):3305-13. doi: 10.1200/JCO.2015.62.0963. Epub 2015 Sep 8.	Brak cech przeglądu systematycznego (brak opisanej metodyki przeglądu)
Song 2015	Song Q, Li X, Li B. Cetuximab in head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and Meta-analysis. <i>Lin Chung ErBi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi</i> . 2015 Jan 29(1):67-75.	Publikacja w języku chińskim. Abstrakt w języku angielskim nie pozwala na zweryfikowanie jakie badania, interwencje i technologie opcjonalne zostały włączone do analizy.

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

Przejrzano dwa rejestry badań klinicznych: ClinicalTrials.gov i Clinicaltrialsregister.eu. Poszukiwano badań RCT, w których porównywano cetuksymab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny i 5-fluorouracylu względem samej chemioterapii złożonej ze związków platyny i 5-fluorouracylu, stosowanych w populacji pacjentów z SCCHN w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami. Podczas przeszukiwania posłużono się następującymi słowami kluczowymi: *cetuximab*, *head and neck*, *HNSCC*, *recurrent*, *metastatic* (strategia wyszukiwania: "cetuximab" and ("head and neck" or "HNSCC" or "head" or "neck") and ("recurrent" or "metastatic")). Pod uwagę wzięto jedynie badania zakończone.

clinicaltrials.gov

Tab. 43. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Intervencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT00122460	Cetuximab (Erlotinib) in Combination With Cisplatin or Carboplatin and 5-Fluorouracil in the First-Line Treatment of Subjects With Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (EXTREME)	Cetuksymab (+ związek platyny + 5-fluorouracyl)	Związek platyny + 5-fluorouracyl	Tak	Vermorken 2008 Miesiąc 2010 Lipiec 2013	Zakończono

clinicaltrialsregister.eu

Tab. 44. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Intervencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
EMR62202-002	Cetuximab (Erlotinib) in combination with cisplatin or carboplatin and 5-Fluorouracil in the first-line treatment of subjects with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck	Cetuksymab (+ związek platyny + 5-fluorouracyl)	Związek platyny + 5-fluorouracyl	Tak	Vermorken 2008 Miesiąc 2010 Lipiec 2013	Zakończono

Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 45. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
EXTREME	wiek ≥ 18 lat; histologicznie bądź cytologicznie potwierdzony rak głowy i szyi nawracający lub z przerzutami; dyskwalifikacja do terapii miejscowej; ≥ 1 zmiana patologiczna dwuwymiarowo mierzalna w tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym; ≥ 70 w skali Karnofsky'ego; dostateczne funkcjonowanie hematologiczne oraz nerek i wątroby; dostępna tkanka nowotworowa w celu analizy ekspresji EGFR. Dodatkowe kryteria włączenia przedstawione w protokole zamieszczonym na stronie Clinicaltrialsregister.eu. [EU Clinical Trials Register]: stosowanie skutecznej antykoncepcji (zarówno u kobiet, jak i mężczyzn), w przypadku istnienia ryzyka poczęcia; prawidłowa czynność układu krwiotwórczego: neutrofile $\geq 1500 /\text{mm}^3$, liczba płytek krwi $\geq 100000 /\text{mm}^3$ i hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dl}$; prawidłowa czynność wątroby: stężenie bilirubiny całkowitej ≤ 2-krotnej wartości górnej granicy normy; aktywność aminotransferazy alaninowej i asparaginowej ≤ 2-krotnej wartości górnej granicy normy; potwierdzenie prawidłowej czynności nerek: klirens kreatyniny $>60 \text{ ml/min}$.	zabieg chirurgiczny bądź radioterapia (w ciągu ostatnich 4 tygodni); chemioterapia systemowa (z wyjątkiem sytuacji, gdy była ona częścią wieloelementowego leczenia choroby w miejscowym zaawansowaniu i została zakończona wcześniej niż 6 miesięcy przed włączeniem do badania); rak nosogardzieli; inne terapie przeciwnowotworowe. Dodatkowe kryteria włączenia przedstawione w protokole zamieszczonym na stronie Clinicaltrialsregister.eu. [EU Clinical Trials Register]: aktywne zakażenie, w tym aktywna gruźlica lub zakażenie wirusem HIV; niekontrolowane nadciśnienie tętnicze definiowane jako ciśnienie skurczowe $\geq 180 \text{ mmHg}$ i/lub ciśnienie rozkurczowe $\geq 130 \text{ mmHg}$ w warunkach spoczynkowych; ciąża lub okres laktacyjny; jednoczesne stosowanie immunoterapii lub terapii hormonalnej w leczeniu nowotworów; istotna klinicznie choroba wieńcowa lub zawał serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub wysokie ryzyko niekontrolowanej arytmii lub niekontrolowanej niewydolności serca; stan medyczny bądź psychiczny uniemożliwiający pacjentowi ukończenie badania, bądź wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu; uzależnienie od leków (z wyjątkiem nadużywania alkoholu); uczulenie na jakąkolwiek substancję podawaną w ramach badania; uprzednie leczenie za pomocą przeciwciał monoklonalnych lub innych inhibitorów transdukcji sygnału lub terapii celowanych EGFR;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		zdiagnozowany wcześniej lub obecnie inny typ raka płaskonabłonkowego; dowody na zdiagnozowanie innego nowotworu w ciągu ostatnich 5 lat; stosowanie któregokolwiek z badanych leków w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania.

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 46. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Grupa badana	Wiek [mediana]	Płeć [n (%)]	I PS [mediana (IQR)] ¹ [≥80 n (%)]	Czas trwania choroby w miesiącach [mediana (IQR)] ²	Pierwotne źródło nowotworu					Zasieg choroby	
						Część ustna ga rda [n (%)]	Część krta- niowa ga rda [n (%)]	Inte ri [n (%)]	Jama ustna [n (%)]	Inne [n (%)]	Nowotłoko- regionalny	Prze- rzuty
EXTREME	CET+FLA +5-FU	56	M: 197 (89) K: 25 (11)	80 (80-90) 195 (88)	15,5 (10,3 - 27,0)	80 (36)	28 (13)	59 (27)	46 (21)	9 (4)	118 (53)	104 (47)
	FLA +5-FU	57	M: 202 (92) K: 18 (8)	80 (80-90) 195 (89)	15,8 (9,5 - 33,5)	69 (31)	34 (15)	52 (24)	42 (19)	23 (10)	118 (54)	102 (46)

¹ Czas trwania choroby jest to czas od wstępnej diagnozy do świadomej zgody.

Tab. 47. Wyjściowe dane demograficzne - c.d.

Badanie	Grupa badana	Ilość komórek, dla których stwierdzono EGFR [n (%)] ¹				Typ histologiczny [n (%)]			
		0	od 0 do 40	≥40	Brak danych	Wysoko zróżnicowany	Średnio zróżnicowany	Słabo zróżnicowany	Brak informacji
EXTREME	CET+FLA +5-FU	3/209 (1)	3/209 (1)	174/209 (83)	13/222 (6)	80 (36)	28 (13)	59 (27)	46 (21)
	FLA +5-FU	5/204 (2)	32/204 (16)	167/204 (82)	16/220 (7)	40 (18)	101 (46)	46 (21)	33 (15)

¹ Oceniono w grupie pacjentów, dla których były dostępne dane EGFR.

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 48. Przyczyny nieukończenia badania.

	EXTREME	
	CET+PLA+5-FI	PLA+5-FI
liczba randomizowanych pacjentów [n]	222	220
liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	219	215
liczba pacjentów/uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	222	220
liczba pacjentów/uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	219	215
liczba pacjentów, którzy przerwali badanie ^a [n(%)]	215 (96,8)	219 (99,5)
Przyczyna nieukończenia [n(%)]		
Progresja choroby	126 (58,6)	139 (63,5)
Zgon	30 (14,0)	30 (13,7)
Decyzja niepożądana	26 (12,1)	16 (7,3)
Objawy pogorszenia choroby	4 (1,9)	7 (3,2)
Wycofanie zgody	3 (1,4)	7 (3,2)
Odmowa udziału	3 (1,4)	1 (0,5)
Problemy utrzymania obserwacji	2 (0,9)	1 (0,5)
Inne przyczyny	21 (9,8)	18 (8,2)

% pacjentów, którzy nie ukończyli badania z poszczególnych powodów/odnosi się do liczby pacjentów, którzy przerwali badanie.

^a liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie prowadzące do wyłączenia z podstawowej części badania, czyli również progresja choroby.

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 49. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Badanie	Punkt końcowy
EXTREME	OS (ang. <i>overall survival</i>, czas od randomizacji do zgonu); PFS (ang. <i>progression free survival</i>, czas od randomizacji do radiologicznego potwierdzenia progresji bądź śmierci z dowolnej przyczyny w ciągu 60 dni od randomizacji lub kontroli); odpowiedź całkowita bądź częściowa utrzymująca się co najmniej 4 tygodnie ; kontrola choroby (odpowiedź całkowita, częściowa lub choroba stabilna); czas do niepowodzenia leczenia (od randomizacji do wystąpienia jednego z predefiniowanych zdarzeń); czas trwania odpowiedzi (od momentu udokumentowania odpowiedzi do progresji lub zgonu); ocena jakości życia; bezpieczeństwo i tolerancja leczenia.

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 50. Metodyka badań.

Badanie	EXTREME
Klasyfikacja choroby zgodnie z Wytycznymi AOTMT	IIA
Metoda badania	Randomizowane, kontrolowane aktywne, nieślepiące.
Typ badania	Równoległe.
Lokalizacja ośrodków	Badanie wieloośrodkowe (81 ośrodków w Europie).
Liczba populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bez p.)	442/442/434
Czas obserwacji	Do zaobserwowania progresji bądź do zgonu. Stwierdzenie progresji oznaczało zakończenie udziału w aktywnej części badania, a le pacjenci wciąż podlegali kontroli do 3 miesięcy. Datą przewartościowania obserwacji (ang. data out-off point) był 12 marca 2007. Mediana czasu obserwacji w grupie przyjmującej oetuksymab wyniosła 19,1 miesięcy, zaś w grupie otrzymującej wyjątkowo ciężką chemioterapię - 18,2 miesięcy. W przypadku pacjentów, których długość życia przekroczyła maksymalną datę obserwacji założoną w badaniu (którzy wciąż żyli po 12 marca 2007), minimalny czas obserwacji wyniósł 12,9, a maksymalny 26,0 miesięcy.
Populacja	Pacjenci z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym nowakiem głowy i szyi w postaci nowotworu pierwotnego bądź z przerzutami.
Porównywane interwencje	oetuksymab (dawka początkowa 400 mg/m ² p.o. w ciągu 2 h, dawki kolejne 250 mg/m ² p.o. w ciągu 1 h, wlew dożylny) co tydzień + displatyna (100 mg/m ² p.o., 1 dawka dożylna) lub karboplatyna (AUC 5 mg/ml x min, 1 dawka dożylna w czasie 60 minut) + 5-fluorouracyl (1000 mg/m ² p.o. przez 4 dni) co 3 tygodnie; displatyna (100 mg/m ² p.o., 1 dawka dożylna) lub karboplatyna (AUC 5 mg/ml x min, 1 dawka dożylna w czasie 60 minut) + 5-fluorouracyl (1000 mg/m ² p.o. przez 4 dni) co 3 tygodnie. Pacjenci mogli otrzymać maksymalnie 6 cykli chemioterapii. Pacjenci w grupie oetuksymabu, u których choroba była co najmniej stabilna, otrzymywali następnie oetuksymab w monoterapii, pacjenci w grupie kontrolnej nie otrzymywali żadnego aktywnego leczenia.
Szczegółowy protokół leczenia	Opisany.
Metody statystyczne	Opisane.
Uzasadnienie liczebności próby	Tak.
Udział sponсора	Opisany. Badanie finansowane przez Merck.
Analiza ITT	Skuteczność: tak, wszyscy randomizowani pacjenci. Bezpieczeństwo: mITT, wszyscy randomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę któregośkolwiek leku.
Hipoteza	Superiority.

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

Ocena ryzyka wg skali Cochrane. Przyczyny oceny takiej a nie innej opisujemy w rozdziale 3.4

Tab. 51. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Błędne uzasadnienie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji ***	Zasłепienie badaczy i badanych ***	Zasłепienie ocennych efektów ***	Niekompletne dane ****	Selektywne raportowanie ****	Ogólne ryzyko błędu systematycznego ***
EXTREME	niskie	niskie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	wysokie
Uzasadnienie	Randomizację przeprowadzono przy użyciu scentralizowanego intensywnego systemu odpowiedzi głosowej oraz permutowanych bloków.		Brak zasłепienia którejkolwiek ze stron biorzących udział w badaniu. Nie ma to jednak żadnego wpływu na wyniki, w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. OS.		Analiza skuteczności przeprowadzona w populacji pacjentów ITT (wszysty pacjent na losowo przydzielony do badań grup), natomiast analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali leżenie.*	Nie stwierdzono.	Wysokie ryzyko w którejkolwiek z kategorii oznacza wysokie ogólne ryzyko błędu systematycznego.

* Główną przyczyną przerwania leczenia w obu grupach była progresja choroby. Stwierdzono identyczną liczbę zgonów w obu grupach. Pozostałe wymienione powody przerwania udziału w badaniu są z bliskim w obu grupach ze równo pod względem jakościowym, jak ilościowym.

Legenda:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego ;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego ;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego ;
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego ;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.

**** niskie /wysokie ryzyko błędu systematycznego.

**** niskie /wysokie/nieznane ryzyko błędu systematycznego.

- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selekttywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ogólna jakość
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu;
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.

Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR

Tab. 52. Ocena jakości opracowań wtórnych wg skali AMSTAR.

Ocena jakości badań wtórnych	Gao 2010	Chen 2013	Griggs 2010	Mattmann 2011	Petrelli 2011	Reeves 2011
Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy NIC0? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: populację, interwencje, komparator, efekty zdrowotne, ramy czasowe - opóźnienie (jeśli ma to kliniczne znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiedzi na wyniki kliniczne np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał je chociażby znaczącą odstępstwem od protokołu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: za pytania, strategie wyszukiwania, kryteria włączenia/wyłączenia, ocena ryzyka błędów.	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie

Oceń, że koszt badań wtórnym	Qao 2010	Chen 2013	Griggs 2010	Mattmann 2011	Petrelli 2011	Reeves 2011
Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Cośkolwiek tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określać: plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz plan badania przyczyn heterogenności, uzasadnienia wszelkich odchyłek od protokołu.						
Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących: wyjaśnienie dla włączenia jedynie randomizowanych badań kontrolnych, wyjaśnienie dla włączenia jedynie nierandomizowanych badań, wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury? Możliwe odpowiedzi: Tak, Cośkolwiek tak, Nie. Dla odpowiedzi „Cośkolwiek tak” autorzy powinni: przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, uzasadnić ograniczenia (np. język).	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

Odebrano koszt badań wtórnym	Qao 2010	Chen 2013	Griggs 2010	Attmann 2011	Petrelli 2011	Reeves 2011
Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również: przeszukać listę referencji / bibliografię włączonych badań, przeszukać rejestry badań, skontaktować się / zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania						
Czy selekcja badań została powtórzona? Miejsce odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub dwóch badaczy wybrało próbę odpowiedzi na badania osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.	Tak (dwóch niezależnych badaczy)	Tak (dwóch niezależnych badaczy)	Tak (dwóch niezależnych badaczy)	Tak (dwóch niezależnych badaczy)	Nie (w publikacji nie podano wprost, czy kilku badaczy dokonywało selekcji badań ekstraktów danych, jednak wymienionych jest kilku autorów przeglądu, co może sugerować, że kilka osób uczestniczyło w procesie selekcji badań)	Tak (dwóch niezależnych badaczy)
Czy ekstrakcja danych została powtórzona? Miejsce odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrakcji z włączonych badań, lub	Tak (dwóch niezależnych badaczy)	Tak (dwóch niezależnych badaczy)	Tak (dwóch niezależnych badaczy)	Tak (dwóch niezależnych badaczy)	Nie (w publikacji nie podano wprost, czy kilku badaczy dokonywało selekcji badań ekstraktów danych, jednak wymienionych jest kilku autorów przeglądu, co może sugerować, że kilka osób uczestniczyło w procesie selekcji badań)	Tak (dwóch niezależnych badaczy)

Oceń, że jakość badań wtórnych	Gao 2010	Chen 2013	Griggs 2010	Altman 2011	Petrelli 2011	Reeves 2011
dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiedziach badań osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.						
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenie? Nie (brak informacji odnośnie opłaconych wykluczonych) Nie (brak informacji odnośnie opłaconych wykluczonych) Nie (brak informacji odnośnie opłaconych wykluczonych) Częściowo tak (badania wykluczone przedstawiono w postaci referencji) Częściowo tak (badania wykluczone przedstawiono w postaci referencji) Nie (brak informacji odnośnie opłaconych wykluczonych)						
Nie (brak informacji odnośnie opłaconych wykluczonych) Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.						
Czy autorzy przeglądu opisali włącznie badania występujące szczegółowo? Nie (brak informacji odnośnie opłaconych wykluczonych) Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: populacje, interwencje, komparatory, efekty zdrowotne, projekty badań. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także: szczegółowo opisać populacje, szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włącznie z danymi, jeśli dotyczy), opisać warunki badania.	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

Oceń, ja ktoś badał w tym	Cao 2010	Chen 2013	Griggs 2010	Mattmann 2011	Petrelli 2011	Reeves 2011
zawzięci namy ocenił dla dalszych działań (followup).						
Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędów w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? Badania bliskie z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko niezrandomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędów wynikające z: niekrytycznej selekcji, oraz braku zaślepienia pacjentów/ badaczy przy ocenie wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędów wynikające z: selekcji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub na licząc tylko określonego parametru. Niezrandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko niezrandomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędów wynikające z: wyników selekcji, oraz błędów selekcji.	Nie (jeśli ktoś badał oceniono wszystkie badania)	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie

Oceń, że koszt badań wtórnych	Cao 2010	Chen 2013	Griggs 2010	Mattmann 2011	Petrelli 2011	Reeves 2011
Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędów wynikających z: metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub na ile tylko określonego parametru.						
Czy autorzy przeglądu opisać źródła finansowania badań włączonych do przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.	Nie	Nie	Nie	Nie (podało źródła finansowania dla przeglądu, nie określiło źródeł finansowania dla poszczególnych badań włączonych do analizy)	Nie	Nie (podało źródła finansowania dla przeglądu, nie określiło źródeł finansowania dla poszczególnych badań włączonych do analizy)
Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań dostosowywali ją do heterogenności, o ile jest obecna, oraz badali przyczyny heterogenności.	Tak	Tak	Nie przeprowadzono meta-analizy (autorzy przeglądu nie wykonali meta-analizy wyników)	Nie (autorzy nie ocenili heterogenności badań włączonych do analizy)	Tak	Tak

Oceń, że jakość badań w tymach	Cao 2010	Chen 2013	Cripps 2010	Mattmann 2011	Petrelli 2011	Reeves 2011
Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie prze prowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz statystycznie połączyli efekty obserwowane z randomizowanych badań, które zostały skorygowane o asymetrię zakłócającą, za miast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane obserwacje efektów nie były dostępne, osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.						
Jeżeli prze prowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie prze prowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub	Nie	Nie	Nie prze prowadzono metaanalizy	Nie	Nie	Nie

Oceena jakość badań wstępną	Cao 2010	Chen 2013	Cripps 2010	Altman 2011	Petrelli 2011	Reeves 2011
jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych / lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędów, autorzy wykonali analizę w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędów na sumaryczne oszacowanie wyniku.						
Czy autorzy przeglądu uwzględnieli ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania / omawiania wyników przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędów lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędów na wyniki.	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczającą wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogenności zobserwowanej w wynikach przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak”: nie było znaczącej heterogenności w wynikach, lub jeśli występowała heterogenność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogenności w wynikach omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie

Oceń, że koszt badania wstępnego	Cao 2010	Chen 2013	Cripps 2010	Mittmann 2011	Petrelli 2011	Reeves 2011
Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędów publikacji i omówili prawdopodobieństwo wielkości wpływu błędów publikacji.	Nie	Nie	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie	Nie	Nie
Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z którymi utrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: nie zgłosili żadnego konfliktu interesów; lub autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Tak
Interpretacja wyniku: Oceń poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponujemy schemat interpretacji, zakładający identyfikację słabych punktów w kryteriach oraz niekryteriach domenał. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować, które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu. Kryteria domeny AMSTAR 2: Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) Adekwatność wyzucia literatury (pozycja 4) Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7) Ryzyko błędów poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9) Adekwatność metod meta-analizy (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędów podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) Oceń obecność i prawdopodobnego wpływu błędów publikacji (pozycja 15) Oceń ogólny przegląd:						

Opracowanie kosztów badań wtórných	Cao 2010	Chen 2013	Cripps 2010	Attmann 2011	Petrelli 2011	Reeves 2011
Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd za pewnia dokładności i obszerność podsumowania wyników dostępnych badań. Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyzerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu. Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyzerpującego podsumowania dostępnych badań. * Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.						

0 pracowanie na podstawie: AMSTAR Checklist, http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 06.08.2018 r.]

Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych

LP	Badanie	Populacja	Porównanie	Horizont	Dane			
					Intervencja		Kontrola	
					n	H	n	H

CET + PLA + 5-FI		PLA + 5-FI		IR (95% CI)	Wartość p ^{***}
H	Mediana (95%CI) ^a [mies.]	H	Mediana (95%CI) ^a [mies.]		

CET + PLA + 5-FI		PLA + 5-FI		OR (95% CI)	Wartość p dla OR	RD (95% CI)	Wartość p dla RD	HHTB (95% CI)
H	n (%) ^a	H	n (%) ^a					

Badanie	Grupa badana	Wiek [mediana]	Płeć [n (%)]	I PS [mediana (IQR)] ¹ [≥80 n (%)]	Czas trwania choroby w miesiącach [mediana (IQR)] ²	Pierwotne źródło nowotworu					Zasiedlenie choroby	
						Część ustna gardła [n (%)]	Część krtaniowa gardła [n (%)]	Łechtyni [n (%)]	Jama ustna [n (%)]	Inne [n (%)]	Nowotwór lokalny	Przeżuty

Badanie	Grupa badana	Liczba komórek, dla których stwierdzono EGFR [n (%)] ³				Typ histologiczny [n (%)]			
		0	od 0 do 40	≥40	Brak danych	Wysoko zróżnicowany	Średnio zróżnicowany	Słabo zróżnicowany	Brak informacji

Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa cetuksymabu (Erbix[®]) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA),
- europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania: 24.08.2018.

EMA

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) znaleziono następujące informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku Erbix[®] [EMA]:

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Erbix[®], spotykane częściej niż u 1 pacjenta na 10, to reakcje skórne, takie jak wysypka, hipomagnezemia (niski poziom magnezu we krwi), reakcje o łagodnym bądź średnim nasileniu związane z dożylnym podaniem leku (takie jak gorączka, dreszcze, zawroty głowy, problemy z oddychaniem), zapalenie błony śluzowej (wyściełającej jamę ustną, ang. *mucositis*) oraz wzrost stężenia niektórych enzymów wątrobowych. Reakcje skórne obserwuje się u ponad 80% pacjentów.

Erbix[®] może spowodować nasilone reakcje podczas infuzji, dlatego pacjenci muszą być szczególnie monitorowani w czasie podawania leku.

URPL

Na stronie URPL odnaleziono tylko jeden komunikat dotyczący cetuksymabu. Komunikat odnosił się do pacjentów z rakiem jelita grubego. W dniu 21 listopada 2013 roku Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) opublikował komunikat dotyczący znaczenia, jakie ma ustalenie statusu genów RAS (eksony 2, 3 i 4 genów KRAS i NRAS) typu dzikiego przed rozpoczęciem leczenia produktem Erbix[®] (cetuksymab), we wskazaniu związanym z leczeniem raka jelita grubego [URPL].

Podsumowanie:

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Erbitux® wymagane jest potwierdzenie braku mutacji genów RAS (eksony 2, 3 i 4 genów KRAS i NRAS). Status mutacji genów RAS (eksony 2, 3 i 4 genów KRAS i NRAS) powinien zostać określony przez doświadczone laboratorium za pomocą zatwierdzonej metody badania.

- Stwierdzenie braku mutacji w eksonie 2 genu KRAS (typ dziki), było już wcześniej warunkiem rozpoczęcia leczenia produktem Erbitux®, ale dodatkowo dane wskazują, że brak mutacji genów RAS, jak zdefiniowano powyżej, jest warunkiem skuteczności działania produktu Erbitux®.
- Wykazano krótszy OS, krótszy PFS i niższy obiektywny odsetek odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) u pacjentów z mutacjami genów RAS (eksony 2, 3 i 4 genów KRAS i NRAS), którzy otrzymywali Erbitux® w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX4, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi sam schemat FOLFOX4.
- Przeciwwskazanie do stosowania produktu Erbitux® w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatynę (np. FOLFOX4) dotyczy obecnie wszystkich pacjentów z mCRC z mutacją genów RAS (eksony 2, 3 i 4 genów KRAS i NRAS) lub z nieznanym statusem genów RAS.

Wskazania do stosowania będą brzmieć, jak następuje:

Erbitux® jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dzikiego:

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

FDA/MedWatch

Na stronie internetowej FDA/MedWatch odnaleziono trzy komunikaty dotyczące bezpieczeństwa zastosowania Erbituxu® (zmiana w stosunku do pierwotnego brzmienia ChPL) [FDA 2005, FDA 2008, FDA].

- We wrześniu 2005 roku dodano informacje o konieczności godzinnej obserwacji pacjentów po podaniu preparatu Erbitux®. Dłuższy okres obserwacji może być wymagany u pacjentów, którzy doświadczają niepożądanych reakcji związanych z infuzją leku. W trakcie terapii Erbituxem®, pacjenci powinni być monitorowani pod kątem hipomagnezemii i towarzyszącej hipokalcemii oraz hipokaliemii. Wśród 224 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych, ryzyko wystąpienia hipomagnezemii było podwyższone w grupie pacjentów stosujących Erbitux®. Niektórzy z pacjentów wymagali uzupełnienia elektrolitów. Czas powrotu stężenia elektrolitów do prawidłowego poziomu nie jest znany, dlatego też rekomendowane jest również monitorowanie ich poziomu po zakończeniu terapii Erbituxem®.

- Poważne reakcje związane z dożylnym podaniem leku, wymagające medycznej interwencji oraz natychmiastowego zaprzestania podawania leku Erbitux[®], dotyczyły ostrych epizodów dróg oddechowych (skurcz oskrzeli, świst krtaniowy, chrypka), hipotensji, wstrząsu, utraty świadomości, zawału mięśnia sercowego i/lub zatrzymania akcji serca. Poważne reakcje (NCI CTC stopnia 3. i 4.) występowały u 2-5% z 1373 pacjentów biorących udział w badaniach, u 1 osoby zakończyły się zgonem (2008).
- U pacjentów przyjmujących Erbitux[®] występowały reakcje dermatologiczne, w tym wysypka przypominająca trądzik, wysuszenie oraz pękanie skóry, zapalenie okołopaznokciowe, powikłania zakaźne (np. sepsa, ropień, zapalenie tkanki podskórnej/łączonej, zapalenie powiek, zapalenie spojówek, zapalenie rogówki, zapalenie warg) oraz nadmierne owłosienie. Wysypka przypominająca trądzik występowała u ok 76 - 88% z 1373 pacjentów. Ciężka wysypka przypominająca trądzik pojawiała się u 1-17% pacjentów (2008).
- W styczniu 2012 roku w rozdziale dotyczącym toksyczności dermatologicznej, dodano informacje o możliwym wystąpieniu wrzodziejącego zapalenia rogówki z pogorszeniem wzroku związanym z przyjmowaniem Erbituxu[®].
- W marcu 2013 zmieniono opis wyników badań dotyczących stosowania cetuksymabu z radioterapią, dodano również informację o możliwym zapaleniu błon śluzowych związanym z przyjmowaniem Erbituxu[®].
- W marcu 2015 roku w rozdziale dotyczącym toksyczności dermatologicznej, dodano informacje o zaobserwowanych, zagrażających życiu oraz śmiertelnych chorobach błon śluzowych z pęcherzami u pacjentów stosujących Erbitux[®]. Nie udało się ustalić, czy te śluzówkowo-skórne reakcje niepożądane były bezpośrednio związane z hamowaniem EGFR lub idiosynkratycznymi efektami immunologicznymi (np. zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczna martwica naskórka). W rozdziale dotyczącym działań niepożądanych dodano informacje o możliwych zaburzeniach skóry i tkanki podskórnej, takich jak: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka, zagrażająca życiu i śmiertelna pęcherzowa choroba błon śluzowych, związanych z przyjmowaniem Erbituxu[®].
- W kwietniu 2015 roku dodano informacje dotyczące Erbituxu[®] stosowanego u pacjentów z rakiem jelita grubego. Erbitux[®] nie jest wskazany do leczenia pacjentów z rakiem jelita grubego oraz mutacjami somatycznym i eksonu 2 (kodony 12 i 13), eksonu 3 (kodony 59 i 61) i eksonu 4 (kodony 117 i 146) zarówno KRAS, jak i NRAS.

Lareb

Na stronie holenderskiego centrum nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Erbitux[®] (cetuksymab).

Medicines & Healthcare products Regulatory Agency

Na stronie internetowej MHRA (*Medicines & Healthcare products Regulatory Agency*) odnaleziono dwa komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania cetuksymabu. Jeden z odnalezionych komunikatów odnosił się ogólnie do całej grupy inhibitorów EGFR [MHRA

2012]. Pacjenci stosujący terapię inhibitorami EGFR (w tym cetuksymab) narażeni są na zapalenie rogówki/wrzdziejące zapalenie rogówki.

Informacje dla pracowników służby zdrowia:

- pacjenci stosujący inhibitory EGFR, u których występują ostre lub nasilone objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na zapalenie rogówki (zapalenie oka, zwiększone łzawienie, wrażliwość na światło, rozmazany obraz, ból oka i/lub czerwone oczy), powinni zostać niezwłocznie skierowani do specjalisty z dziedziny okulistyki; w przypadku potwierdzenia diagnozy wrzdziejącego zapalenia rogówki, należy odstawić leczenie inhibitorem EGFR.

Drugi ze zidentyfikowanych komunikatów dotyczył zastosowania Erbituxu® u pacjentów z rakiem jelita grubego [MHRA 2014].

Informacje dla pracowników służby zdrowia:

- przed rozpoczęciem leczenia cetuksymabem w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią w przerzutowym raku jelita grubego należy ustalić status genów RAS (ustalenie statusu genów RAS (eksony 2, 3 i 4 genów KRAS i NRAS);
- cetuksymab w połączeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatynę jest przeciwwskazany u wszystkich osób z przerzutowym rakiem jelita grubego, które mają mutacje lub nieznany status RAS;
- status mutacji RAS powinien zostać określony przez doświadczone laboratorium przy użyciu zwalidowanych metod analitycznych.

European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

Baza ADR Reports dostarcza danych dotyczących 11 140 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane ze stosowaniem cetuksymabu (do sierpnia 2018 r.). Do najczęściej zgłaszanych według częstości ich występowania należą: zaburzenia skórne oraz tkanki podskórnej, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej, śródpiersia, zaburzenia układu immunologicznego, ogólne zaburzenia oraz stany w miejscu podania [ADR Reports].

Aneks 14. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

W Tab. 53. przedstawiono przykładowy wygląd kwestionariusza QLQ-C30. Opracowano na podstawie informacji przedstawionych na stronie <http://groups.eortc.be/qd/eortc-qlq-c30> [Dostęp: 21.08.2018] oraz tłumaczeń zawartych w rozprawie na stopień doktora nauk medycznych [Żmijewska-Tomczak 2011].

Tab. 53. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30.

Pytanie	Odpowiedź			
	Nigdy	Czasami	Często	Barczo często
1. Czy ma Pan/i kłopoty przy wykonywaniu mężęqyah czynności, np. przy dźwigniu ciężkiej torby z zakupami lub walizki?	1	2	3	4
2. Czy długi spacer między Pan/i -nią?	1	2	3	4
3. Czy krótki spacer poza domem sprawia Panu/i trudności?	1	2	3	4
4. Czy musi Pan/i leżeć w łóżku lub siedzieć w fotelu w ciągu dnia?	1	2	3	4
5. Czy potrzebuje Pan/i pomocy przy jedzeniu, ubieraniu się, myciu się lub korzystaniu z toalety?	1	2	3	4
Czy w ostatnim tygodniu:				
6. Był/a Pan/i ograniczony/-a w wykonywaniu swej pracy lub innej codziennej czynności?	1	2	3	4
7. Był/a Pan/i ograniczony/-a w realizowaniu swoich hobby lub innych przyjemności?	1	2	3	4
8. Odczuwał/a Pan/i duszności?	1	2	3	4
9. Miał/a Pan/i bóle?	1	2	3	4
10. Potrzebował/a Pan/i odpozytku?	1	2	3	4
11. Odczuwał/a Pan/i trudności ze snem?	1	2	3	4
12. Odczuwał/a Pan/i osłabienie?	1	2	3	4
13. Odczuwał/a Pan/i brak apetytu?	1	2	3	4
14. Odczuwał/a Pan/i nudności?	1	2	3	4
15. Wymiotował/a Pan/i?	1	2	3	4
16. Miał/a Pan/i zaparcie?	1	2	3	4
17. Miał/a Pan/i biegunki?	1	2	3	4
18. Był/a Pan/i zmęczony/-a?	1	2	3	4
19. Błk kół dowodu Panu/i z codziennymi czynnościami?	1	2	3	4
20. Miał/a Pan/i trudności z koncentracją, np. podczas czytania gazety, oglądania telewizji?	1	2	3	4
21. Odczuwał/a Pan/i napięcie?	1	2	3	4
22. Martwił/a się Pan/i?	1	2	3	4
23. Odczuwał/a Pan/i rozdrażnienie?	1	2	3	4
24. Odczuwał/a Pan/i depresję?	1	2	3	4
25. Miał/a Pan/i trudności w zapamiętywaniu?	1	2	3	4
26. Pan/i stan fizyczny lub stosowane lecze nie ingerowało w Pan/i życie rodzinne?	1	2	3	4
27. Pan/i stan fizyczny lub stosowane lecze nie ingerowało w Pan/i działanie społeczne?	1	2	3	4
28. Pan/i stan fizyczny lub stosowane lecze nie przyczyniło się do pogorszenia sytuacji finansowej?	1	2	3	4
29. Jak Pan/i może ocenić swój ogólny stan zdrowia w ciągu ostatniego tygodnia (1 - barczo zły do 7 - doskonały)?				

Pytanie	Odpowiedź			
	Wgdy	Czasami	Często	Bar dzo często
30. Jak Pan/i może ocenić jakość swojego życia w ciągu ostatniego tygodnia (1 - bardzo zła do 7 - doskonała)				

Aneks 15. Kwestionariusz EORTC QLQ-H&N35

W Tab. 54. przedstawiono przykładowy wygląd kwestionariusza QLQ-C30. Opracowano na podstawie informacji przedstawionych na stronie <http://groups.eortc.be/qol/why-do-we-need-modules> [Dostęp: 21.08.2018] oraz tłumaczeń zawartych w rozprawie na stopień doktora nauk medycznych [Żmijewska-Tomczak 2011].

Tab. 54. Kwestionariusz EORTC QLQ-H&N35.

Pytanie	Odpowiedź			
	Wzrost	Czasami	Często	Wzrost często
Czy w ostatnim tygodniu:				
1. Miał/a Pan/i bóle w ustach?	1	2	3	4
2. Miał/a Pan/i bóle w szczękach?	1	2	3	4
3. Czy odzwadzał/a Pan/i wrażliwość w ustach?	1	2	3	4
4. Miał/a Pan/i ból w gardle?	1	2	3	4
5. Miał/a Pan/i problemy przełykając płynny?	1	2	3	4
6. Miał/a Pan/i problemy przełykając pokarmowe pokarmy?	1	2	3	4
7. Miał/a Pan/i problemy przełykając pokarmy stałe?	1	2	3	4
8. Zachłystywał/a się Pan/i połykając?	1	2	3	4
9. Miał/a Pan/i problemy z zębami?	1	2	3	4
10. Miał/a Pan/i problemy szeroko otwierając usta?	1	2	3	4
11. Czy odzwadzał/a Pan/i suchość w ustach?	1	2	3	4
12. Miał/a Pan/i lepką ślinę?	1	2	3	4
13. Miał/a Pan/i problemy z odzwadżaniem zapachów?	1	2	3	4
14. Miał/a Pan/i problemy z odzwadżaniem smaku?	1	2	3	4
15. Kaszleł/a Pan/i?	1	2	3	4
16. Miał/a Pan/i dnyplę?	1	2	3	4
17. Czuli/a się Pan/i atory/a?	1	2	3	4
18. Martwił/a Pan/i wygląd?	1	2	3	4
19. Miał/a Pan/i kłopoty jedząc?	1	2	3	4
20. Miał/a Pan/i kłopoty jedząc z rodziną?	1	2	3	4
21. Miał/a Pan/i kłopoty jedząc z innymi ludźmi?	1	2	3	4
22. Miał/a Pan/i kłopoty w nalezieniu przyjemności w jedzeniu?	1	2	3	4
23. Miał/a Pan/i kłopoty rozmawiając z innymi ludźmi?	1	2	3	4
24. Miał/a Pan/i kłopoty rozmawiając przez telefon?	1	2	3	4
25. Miał/a Pan/i kłopoty w kontaktach rodzinnych?	1	2	3	4
26. Miał/a Pan/i kłopoty w kontaktach z przyjaciółmi?	1	2	3	4
27. Miał/a Pan/i kłopoty wychodząc z domu do innych?	1	2	3	4
28. Miał/a Pan/i kłopoty w kontaktach z rodziną lub przyjaciółmi?	1	2	3	4
29. Był/a Pan/i mniej zainteresowany/a seksem?	1	2	3	4
30. Czy odzwadzał/a Pan/i mniej zadowolenia z seksu?	1	2	3	4
Czy w ostatnim tygodniu:	TAK		NIE	
31. Stosował/a Pan/i środki przeciwbólowe?	1	2		
32. Używał/a Pan/i odżywek (z wyjątkiem witamin)?	1	2		
33. Był/a Pan/i karmiony/a przez sondę?	1	2		

Pytanie	Odpowiedź			
	Wgdy	Czasami	Często	Barczo często
S4. Stracił/a Pan/i na wadze?	1		2	
S5. Przybrał/a Pan/i na wadze?	1		2	

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA [Moher 2009].	20
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009].	21
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].	22
	37

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOOS.....	10
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.....	13
Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.....	15
Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.....	15
Tab. 5. Opracowania wtórne.....	23
Tab. 6. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.....	28
Tab. 7. Czasy trwania leczenia oraz względne intensywności dawki w obu grupach.....	33
Tab. 8. Mediana OS (miesiące) oraz wartość HR.....	34
Tab. 9. Mediana OS (miesiące) oraz wartość HR - analiza w podgrupach.....	35
Tab. 10. Mediana czasu OS (miesiące) oraz współczynnik HR - [REDACTED].....	36
Tab. 11. Mediana czasu PFS (miesiące) oraz współczynnik HR.....	37
Tab. 12. Mediana PFS (miesiące) oraz wartość HR - analiza w podgrupach.....	38
Tab. 13. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź całkowitą bądź częściową utrzymującą się co najmniej 4 tygodnie.....	39
Tab. 14. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono kontrolę choroby (odpowiedź całkowitą, częściową lub chorobę stabilną).....	39
Tab. 15. Mediana czasu do niepowodzenia leczenia (miesiące) oraz współczynnik HR.....	40
Tab. 16. Mediana czasu trwania odpowiedzi (miesiące) oraz współczynnik HR.....	40
Tab. 17. Wyniki kwestionariusza QLQ-C30 w zakresie funkcjonowania fizycznego i wielopunktowych skal objawowych związanych ze zmęczeniem, nudnościami i wymiotami oraz bólem w momencie rozpoczęcia 3. cyklu chemioterapii.....	42
Tab. 18. Wyniki kwestionariusza QLQ-H&N35 w zakresie wielopunktowych skal objawowych w momencie rozpoczęcia 3. cyklu chemioterapii.....	44
Tab. 19. Wyniki kwestionariusza QLQ-H&N35 w zakresie złożonych skal objawowych: średnia zmiana pomiędzy wartością wyjściową a wynikiem wskazującym na największe nasilenie objawów od początku badania.....	45
Tab. 20. Wyniki kwestionariusza QLQ-H&N35 w zakresie prostych skal objawowych: liczba pacjentów u których stwierdzono poprawę w zakresie największego nasilenia objawów odnotowanych po rozpoczęciu badania.....	47
Tab. 21. Wyniki kwestionariusza QLQ-H&N35 w zakresie prostych skal objawowych: liczba pacjentów, u których stwierdzono pogorszenie w zakresie największego nasilenia objawów odnotowanych po rozpoczęciu badania.....	47
Tab. 22. Poszczególne zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia.....	49
Tab. 23. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	51
Tab. 24. Liczba zgonów związanych z podawanym leczeniem.....	52

Tab. 25. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 28.08.2018). [adrreports.eu]	54
Tab. 26. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 24.08.2018) [vigiaaccess.org].	55
Tab. 27. Skrócowa charakterystyka badania EXTREME.	61
Tab. 28. Wyniki analizy skuteczności cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny i 5-fluorouracylu.....	62
Tab. 29. Wyniki oceny jakości życia.....	64
Tab. 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią złożoną ze związków platyny i 5-fluorouracylu.....	65
Tab. 31. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 21.08.2018.	74
Tab. 32. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 21.08.2018.	75
Tab. 33. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 21.08.2018.	75
Tab. 34. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 21.08.2018.	76
Tab. 35. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 21.08.2018.	77
Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 21.08.2018.	78
Tab. 37. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 21.08.2018.	78
Tab. 38. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 21.08.2018.	79
Tab. 39. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 21.08.2018.	80
Tab. 40. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.	83
Tab. 41. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.....	85
Tab. 42. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.	86
Tab. 43. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.	88
Tab. 44. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.....	88
Tab. 45. Kryteria włączenia i wykluczenia.	89
Tab. 46. Wyjściowe dane demograficzne.....	91
Tab. 47. Wyjściowe dane demograficzne - c.d.	91
Tab. 48. Przyczyny nieukończenia badania.	92
Tab. 49. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.....	93
Tab. 50. Metodyka badań.	94

Tab. 51. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	95
Tab. 52. Ocena jakości opracowań wtórnych wg skali AMSTAR.	97
Tab. 53. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30.	113
Tab. 54. Kwestionariusz EORTC QLQ-H&N35.	115

Bibliografia

- adrreports.eu** Europejska baza danych zgłoszeń podejrzewanych niepożądanych reakcji polekowych <http://www.adrreports.eu/pl/index.html> [Dostęp: 24.08.2018].
- Ang 2012** Ang KK, Chen A, Curran WJ Jr, Garden AS, Harari PM, Murphy BA, Wong SJ, Bellm LA, Schwartz M, Newman J, Adkins D, Hayes DN, Parvathaneni U, Brachman D, Ghabach B, Schneider CJ, Greenberg M, Anné PR. Head and neck carcinoma in the United States: first comprehensive report of the Longitudinal Oncology Registry of Head and Neck Carcinoma (LORHAN). *Cancer*. 2012 Dec 1; 118(23):5783-92.
- APD Erbitux** 
- Bonner 2006** Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CJ, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Yousoufwan H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK (2006) Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354:567-578.
- Cao 2010** Cao Y, Liu L, Liao C, Tan A, Gao F. Meta-analysis of incidence and risk of hypokalemia with cetuximab-based therapy for advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010 May;66(1):37-42.
- Chen 2013** Chen P, Wang L, Li H, Liu B, Zou Z. Incidence and risk of hypomagnesemia in advanced cancer patients treated with cetuximab: A meta-analysis. *Oncol Lett*. 2013 Jun; 5(6): 1915-1920.
- Cochrane Handbook** <http://handbook.cochrane.org/> [Dostęp: 21.08.2018].
- Cripps 2010** Cripps C, Winkvist E, Devries MC, Stys-Norman D, Gilbert R; Head and Neck Cancer Disease Site Group. Epidermal growth factor receptor targeted therapy in stages III and IV head and neck cancer. *Curr Oncol*. 2010 Jun;17(3):37-48.
- ECRI Evidence Report 2002** https://www.ecri.org/Documents/Information_for_Patients/Clinical_Trials_Patient_Guide_Evidence_Report.pdf [Dostęp: 21.08.2018]
- EMA** http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000558/human_med_000769.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [Dostęp: 17.08.2018].
- EU Clinical Trials Register** <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-001667-22/GB> [Dostęp: 23.08.2018].
- FDA** <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm289979.htm> [Dostęp: 22.08.2018].
- FDA 2005** <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm164496.pdf> [Dostęp: 22.08.2018].

FDA 2008	http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm122974.htm [Dostęp: 22.08.2018].
Forastiere 1992	Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus 5-fluorouracil and carboplatin plus 5-fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. <i>J Clin Oncol</i> 1992;10: 1245-51.
HAS 2010	Dostęp online: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_929982/en/erbitux [Dostęp: 22.08.2018].
Hitt 2012	Hitt R, Irigoyen A, Cortes-Funes H, Grau JJ, García-Sáenz JA, Cruz-Hernandez JJ. Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group (TTCC) Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. <i>Ann Oncol</i> 2012;23(April (4)):1016-22.
Licitra 2012	Licitra L, Störkel S, Kerr KM, Van Cutsem E, Pirker R, Hirsch FR, Vermorken JB, von Heydebreck A, Esser R, Celik I, Ciardiello F. Predictive value of epidermal growth factor receptor expression for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with head and neck and colorectal cancer: analysis of data from the EXTREME and CRYSTAL studies. <i>Eur J Cancer</i> . 2013 Apr;49(6):1161-8. doi: 10.1016/j.ejca.2012.11.018. Epub 2012 Dec 19.
Mesia 2010	Mesia R, Rivera F, Kawecki A, Rottey S, Hitt R, Kienzer H, Cupissol D, De Raucourt D, Benasso M, Koralewski P, Delord J-P, Bokemeyer C, Curran D, Gross A, Vermorken JB. Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. <i>Ann Oncol</i> . 2010 Oct;21(10):1967-73. doi: 10.1093/annonc/mdq077.
MHRA 2012	https://www.gov.uk/drug-safety-update/epidermal-growth-factor-receptor-egfr-inhibitors-serious-cases-of-keratitis-and-ulcerative-keratitis [Dostęp: 22.08.2018].
MHRA 2014	https://www.gov.uk/drug-safety-update/cetuximab-new-safety-information-available [Dostęp: 22.08.2018].
Mittmann 2011	Mittmann N, Seung SJ. Rash rates with EGFR inhibitors: meta-analysis. <i>Current Oncology</i> 2011; 18(2): e54-e63.
Moher 1999	Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. <i>Lancet</i> 1999; 354:1896-900.
Murphy 2009	Murphy BA, Chen A, Curran WJ Jr, Garden AS, Harari PM, Wong SJ, Ang KK. Longitudinal oncology registry of head and neck carcinoma (LORHAN): initial supportive care findings. <i>Support Care Cancer</i> . 2009 Nov;17(11):1393-401.
NICE 2017	Cetuximab for the treatment of recurrent and/or metastatic squamous cell cancer of the head and neck, https://www.nice.org.uk/guidance/ta473 [Dostęp: 20.08.2018].
PBAC 2016	Authority Required (STREAMLINED) listing for use in combination with platinum-based chemotherapy for the treatment of recurrent and/or

- metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. PBAC, March 2016.
- Petrelli 2012** Petrelli F, Barni S. Anti-EGFR-targeting agents in recurrent or metastatic head and neck carcinoma: a meta-analysis. *Head Neck*. 2012 Nov;34(11):1657-64.
- Reeves 2011** Reeves TD, Hill EG, Armeson KE, Gillespie MB. Cetuximab therapy for head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review of the data. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 May;144(5):676-84.
- Rozporządzenie PE i Rady 2014 <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&qid=1421232837997&from=EN> [Dostęp: 14.08.2018].
- skala AMSTAR** http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp: 22.08.2018].
- Unger 2014** Unger JM, Barlow WE, Martin DP, Ramsey SD, Leblanc M, Etzioni R, Hershman DL. Comparison of survival outcomes among cancer patients treated in and out of clinical trials. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Mar;106(3):dju002. doi: 10.1093/jnci/dju002. Epub 2014 Mar 13.
- URPL** <http://www.urpl.gov.pl/pl/komunikat-skierowany-do-fachowego-personelu-medycznego-dotycz%C4%85cy-znaczenia-jakie-ma-ustalenie> [Dostęp: 22.08.2018].
- Vermorken 2008** Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer H-R, Cupissol D, Peyrade F, Benasso M, Wynychnenko I, De Raucourt D, Bokemeyer C, Schueler A, Amellal A, Hitt R. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-27.
- Vermorken 2014** Vermorken JB, Remenar E, Hitt R et al. Platinum-based chemotherapy (CT) plus cetuximab in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck cancer (R/M-SCCHN): 5-year follow-up data for the extreme trial. *Journal of Clinical Oncology* 32 no. 15_suppl (May 20 2014) 6021-6021.
- vigiaccess.org** <http://www.vigiaccess.org/> [Dostęp: 24.08.2018]
- Wang 2007** Wang R, Lagakos SW, Ware JH, Hunter DJ, Drazen JM. Statistics in medicine – reporting of subgroup analyses in clinical trials. *N Engl J Med* 2007;357: 2189-94.
- Władysiek 2014** Władysiek M, Szmurło D, Wojciechowski P. Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii – analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2014, tom 10, nr 3, 138-145.
- Wong 2011** Wong SJ, Harari PM, Garden AS, Schwartz M, Bellm L, Chen A, Curran WJ, Murphy BA, Ang KK. Longitudinal Oncology Registry of Head and Neck Carcinoma (LORHAN): analysis of chemoradiation treatment approaches in the United States. *Cancer*. 2011 Apr 15;117(8):1679-86.
- Żmijewska-Tomczak 2011** Żmijewska-Tomczak M., Czynniki wpływające na jakość życia chorych poddanych radioterapii z powodu raka głowy i szyi - rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Poznań 2011.