

AESTIMO

Analiza Kliniczna

Erbitux[®] (cetuksymab)

w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia
zaawansowanego raka jelita grubego

Wersja 1.2
Kraków 2020

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[Redacted]

Konflikt interesów

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

[Redacted]

Wersja 1.2 – ostatnia aktualizacja dnia 19 marca 2020 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	8
Streszczenie	10
ANALIZA KLINICZNA	20
1 Cel opracowania.....	21
2 Metodyka	21
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	21
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	22
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	22
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	25
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	27
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	27
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	27
2.2 Ocena bezpieczeństwa	28
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	28
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	28
2.5 Analiza statystyczna.....	28
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	31
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	35
5 CET+FOLFOX vs FOLFOX i PAN+FOLFOX vs FOLFOX – badania z randomizacją	38
5.1 Opis metodyki włączonych badań	38
5.2 Charakterystyka włączonych populacji	43
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	43
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	47
5.2.3 Ocena wiarygodności zewnętrznej.....	51
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opisy interwencji.....	52
5.4 Skuteczność kliniczna.....	55
5.4.1 Populacja RASwt.....	56
5.4.1.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	56
5.4.1.2 Przeżycie całkowite (OS)	58
5.4.1.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	59

5.4.2	Populacja KRASwt.....	61
5.4.2.1	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	61
5.4.2.2	Przeżycie całkowite (OS)	62
5.4.2.3	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	63
5.4.3	Populacja RAS/BRAFwt.....	64
5.4.3.1	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	65
5.4.3.2	Przeżycie całkowite (OS)	66
5.4.3.3	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	67
5.5	Bezpieczeństwo	69
5.5.1	Zdarzenia niepożądane w badaniach dotyczących cetuksymabu i panitumumabu, w populacji chorych RASwt.....	70
5.5.1.1	Jakiegokolwiek AEs	70
5.5.1.2	AEs ≥ 3 stopnia	71
5.5.1.3	SAEs	72
5.5.1.4	Neutropenia ≥ 3 stopnia.....	73
5.5.1.5	Parestezja ≥ 3 stopnia.....	74
5.5.1.6	Wysypka ≥ 3 stopnia	74
5.5.1.7	Biegunka ≥ 3 stopnia.....	75
5.5.1.8	Zmęczenie ≥ 3 stopnia	76
5.5.2	Zdarzenia niepożądane w badaniach dotyczących cetuksymabu i panitumumabu, w szerszej populacji chorych.....	77
5.5.2.1	Neutropenia ≥ 3 stopnia	77
5.5.2.2	Skórne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia.....	78
5.5.2.3	Biegunka ≥ 3 stopnia.....	79
5.5.2.4	Zmęczenie ≥ 3 stopnia	80
5.5.2.5	Zapalenie błony śluzowej ≥ 3 stopnia	81
5.5.2.6	Gorączka neutropeniczna ≥ 3 stopnia.....	82
5.5.2.7	Hipokaliemia ≥ 3 stopnia	83
5.5.2.8	Hipomagnezemia ≥ 3 stopnia	83
5.5.2.9	Neurotoksyczność ≥ 3 stopnia	84
5.5.1	Pozostałe zdarzenia niepożądane	85
5.5.1.1	Leukopenia w ≥ 3 stopniu nasilenia.....	85

5.5.1.2	Trombocytopenia w ≥ 3 stopniu nasilenia	86
5.5.1.3	Wysypka trądzikopodobna	86
5.5.1.4	Reakcje związane z wlewem w ≥ 3 stopniu nasilenia.....	87
5.5.1.5	Pozostałe zdarzenia niepożądane w ≥ 3 stopniu nasilenia w badaniu <i>TAILOR</i>	88
5.5.1.6	Pozostałe zdarzenia niepożądane w ≥ 3 stopniu nasilenia w badaniu <i>OPUS</i>	89
5.5.1.7	AEs bez względu na stopień nasilenia w badaniu <i>TAILOR</i>	93
6	CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX – badania bez randomizacji	96
6.1	Badanie retrospektywne <i>Degirmencioglu 2019</i>	96
6.1.1	Opis metodyki włączonych badań	96
6.1.2	Charakterystyka włączonej populacji	97
6.1.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	97
6.1.2.2	Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	97
6.1.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	99
6.1.4	Skuteczność kliniczna	99
6.1.4.1	Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	99
6.1.4.2	Przeżycie całkowite (OS).....	100
6.1.4.3	Bezpieczeństwo	101
6.2	Badanie retrospektywne <i>Köstek 2019</i>	101
6.3	Ocena wiarygodności zewnętrznej	104
7	CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI – badania z randomizacją	105
7.1	Opis metodyki włączonych badań	105
7.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	111
7.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	111
7.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	113
7.2.3	Ocena wiarygodności zewnętrznej.....	118
7.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	119
7.4	Skuteczność kliniczna.....	120
7.4.1	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	121
7.4.2	Przeżycie całkowite (OS).....	122
7.4.3	Odpowiedź na leczenie	123
7.5	Bezpieczeństwo	124
7.5.1	Poszczególne AEs w stopniu 3/4	124

7.5.2	Szczególne kategorie AEs w stopni 3/4	125
8	CET+FOLFOX vs PAN + FOLFOX – porównanie pośrednie.....	127
8.1	Zakres przeprowadzonych analiz	127
8.2	Skuteczność kliniczna.....	130
8.3	Bezpieczeństwo	133
8.3.1	Analiza w podgrupie chorych z RASwt.....	133
8.3.2	Analiza w szerszej populacji KRAS/RASwt.....	136
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	140
10	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....	143
11	Badania w toku	145
12	Wyniki	146
13	Dyskusja	157
14	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	161
15	Wnioski końcowe	163
16	Załączniki.....	164
16.1	Ekspozycja na stosowaną terapię w badaniach OPUS i TAILOR.....	165
16.2	Opis skal wykorzystanych w raporcie	168
16.2.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias	168
16.2.2	Skala Jadad.....	169
16.2.3	Skala NICE	169
16.2.4	Skala NOS.....	170
16.2.5	Skala AMSTAR 2	174
16.3	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	181
16.4	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	183
16.5	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	184
16.6	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	187
16.7	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	187
16.8	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	190
16.9	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	193

16.9.1	Badania RCT oceniające cetuksymab	193
16.9.2	Badanie RCT oceniające panitumumab.....	200
16.9.3	Badania RCT porównujące schematy CET+FOLFOX oraz CET+FOLFIRI	204
16.9.4	Badania bez randomizacji	209
	Wkład autorów w opracowanie raportu	213
	Spis Tabel	214
	Spis Wykresów	219
	Piśmiennictwo	220

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
bd.	Brak danych
CET	Cetuksymab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieosiągalne do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpił dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
p.p.	Punkt procentowy
PAN	Panitumumab
Per	Percentyl
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)

PS	Przegląd systematyczny
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Erbitux® (cetuksymab) w skojarzeniu ze schematem FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią FOLFOX w porównaniu do panitumumabu skojarzonego z chemioterapią FOLFOX.

Strategia wyszukiwania pozwalała na identyfikację wszystkich badań RCT, w których zastosowano cetuksymab w skojarzeniu z FOLFOX w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (w tym versus PAN+FOLFOX, FOLFOX +/- placebo, CET+FOLFIRI), dodatkowo prób z randomizacją dotyczących zastosowania panitumumabu z FOLFOX w tej populacji pacjentów (celem stworzenia sieci porównania pośredniego) oraz badań porównujących cetuksymab z panitumumabem (w skojarzeniu z FOLFOX), bez względu na obecność randomizacji.

Do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - rak jelita grubego;
 - IV stopień zaawansowania, niemożliwe radykalne leczenie operacyjne;
 - brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej;
 - nieobecne mutacje w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz w genie BRAF V600E;
 - możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST;
 - stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO;
 - wiek powyżej 18. roku życia
 - przerzutowy, nieoperacyjny rak jelita grubego KRAS/NRASwt, BRAFwt, dotychczas nieleczony z powodu choroby przerzutowej.
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):**
 - **cetuksymab** (CET) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu

- FOLFOX, stosowane zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego
- panitumumab (PAN) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFOX, stosowane zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (dodatkowo, tylko badania RCT versus schemat FOLFOX – wspólny komparator – celem porównania pośredniego)
- **Komparatory (C, z ang. Comparison):**
 - **Dla cetuksymabu:**
 - panitumumab (PAN) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFOX, w schemacie analogicznym do stosowanego w ramach ocenianej interwencji
 - FOLFOX +/- placebo (komparator dodatkowy celem przeprowadzenia porównania pośredniego)
 - cetuksymab (CET) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFIRI – analiza uzupełniająca – porównanie eksploracyjne na podstawie badań RCT, celem oceny różnic pomiędzy schematami FOLFOX, a FOLFIRI w skojarzeniu z CET)
 - **Dla panitumumabu:**
 - FOLFOX +/- placebo (komparator dodatkowy celem przeprowadzenia porównania pośredniego)
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. Outcome):** przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie, jakość życia, bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):**
 - **ocena CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX :** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną
 - **CET+FOLFOX vs FOLFOX ; PAN+FOLFOX vs FOLFOX; CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI :** badania pierwotne: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną oraz opracowań wtórnych.

Wyniki

Celem porównawczej oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii skojarzonej CET+FOLFOX w porównaniu do schematu PAN+FOLFOX w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego, wykonano przegląd systematyczny badań klinicznych w trzech bazach danych: Pubmed, Embase oraz Cochrane. Nie zidentyfikowano badań RCT bezpośrednio porównujących oba te schematy, dlatego zdecydowano się na wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator – chemioterapię FOLFOX. Ostatecznie, do raportu włączono 2 badania RCT oceniające schemat CET+FOLFOX vs FOLFOX: *OPUS* (publikacje *Bokemeyer 2009, Bokemeyer 2011* oraz *Bokemeyer 2015*) oraz *TAILOR* (publikacja *Qin 2018*), oraz jedno badanie RCT oceniające

schemat PAN+FOLFOX vs FOLFOX: *PRIME* (publikacje *Douillard 2010*, *Douillard 2013*, *Douillard 2014* oraz *Douillard 2015*). Dodatkowo, uwzględniono jedno badanie retrospektywne *Degirmencioglu 2019*, w którym uwzględniono schematy CET+FOLFOX, CET+FOLFIRI oraz PAN+FOLFOX oraz dwie próby kliniczne z randomizacją porównujące schematy CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI (celem poszerzenia oceny efektywności klinicznej): próby *CECOG* (publikacja *Ocvirk 2010*) oraz *CELIM* (publikacje *Folprecht 2010* oraz *Folprecht 2014*). Włączono również jedno małe badanie retrospektywne, w którym odnaleziono wyniki dla porównań schematów CET+FOLFOX ze schematami PAN+FOLFOX oraz CET+FOLFIRI, ale w bardzo ograniczonym zakresie (*Köstek 2019*). Dodatkowo, uwzględniono 2 doniesienia konferencyjne (*Qin 2018a*, *Oliner 2013*) prezentujące dodatkowe wyniki do badań *TAILOR* oraz *PRIME*.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano również jedno opracowanie wtórne – *Huxley 2017*, będące przeglądem systematycznym z metaanalizą sieciową oceniającym schematy leczenia oparte na chemioterapii oraz cetuksymabie i panitumumabie – w tym schematy CET+FOLFOX oraz PAN+FOLFOX. Badanie to potwierdziło trafność zastosowanej strategii wyszukiwania, gdyż nie uwzględniono w nim żadnej dodatkowej próby, która spełniałaby kryteria włączenia przyjęte w niniejszej analizie, a nie zostałyby do niej włączone. Wyniki uzyskane w ramach porównania pośredniego przeprowadzonego w opracowaniu *Huxley 2017* wskazywały na podobną skuteczność leczenia schematów CET+FOLFOX i PAN+FOLFOX w zakresie oceny przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz podobny profil bezpieczeństwa.

CET+FOLFOX vs FOLFOX – badania kliniczne z randomizacją

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 wieloośrodkowe badania kliniczne z randomizacją, bez zaślepienia, (*OPUS*, *TAILOR*) oceniające skojarzenie cetuksymabu z chemioterapią FOLFOX vs FOLFOX w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego. Badanie *OPUS* było prowadzone w ośrodkach znajdujących się w różnych krajach, natomiast badanie *TAILOR* w ośrodkach w Chinach

Poniżej przedstawiono wyniki tych badań dla populacji bez mutacji genu RAS (RASwt), oraz dla podgrupy chorych bez mutacji RAS oraz BRAF. Badanie *TAILOR* było ukierunkowane na ocenę w populacji chorych z genem RAS typu dzikiego, natomiast w badaniu *OPUS* włączano ogółem pacjentów bez względu na status mutacji RAS, a prezentowane wyniki dla populacji RASwt pochodziły z dodatkowych analiz *post hoc*. W badaniu *TAILOR* uwzględniono stosunkowo liczne grupy pacjentów: 139 vs 200 (CET+FOLFOX vs FOLFOX), natomiast liczebność podgrupy RASwt, w której przedstawiono wyniki badania *OPUS* była mniejsza: 38 vs 49 (CET+FOLFOX vs FOLFOX). Wyniki dla populacji RAS/BRAFwt w obu przypadkach pochodziły z podgrup (n = 341 ogółem w badaniu *TAILOR*, oraz n = 34 vs n = 45, CET+FOLFOX vs FOLFOX w badaniu *OPUS*).

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Wśród populacji chorych bez mutacji genu RAS (RASwt), wynik metaanalizy badań *OPUS* oraz *TAILOR* wskazywał na istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu podczas terapii CET+FOLFOX vs FOLFOX: HR = 0,67

(95% CI: 0,53; 0,84), $p = 0,0007$, w przypadku uwzględnienia wyników analizy głównej z badania *TAILOR*, oraz $HR = 0,56$ (95% CI: 0,45; 0,69), $p < 0,0001$ przy uwzględnieniu wyników analizy wrażliwości badania *TAILOR* oraz gdy w obliczeniach uwzględniono ocenę PFS wykonaną przez badaczy badania *TAILOR*: $HR = 0,62$ (95% CI: 0,50; 0,77), $p < 0,0001$.

W populacji chorych bez mutacji genów RAS oraz BRAF (RAS/BRAFwt) metaanaliza badań *OPUS* oraz *TAILOR* wskazywała na istotny efekt ($p < 0,0001$), wskazujący na około 40% zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu po zastosowaniu terapii skojarzonej: $HR = 0,59$ (95% CI: 0,45; 0,76), $p = 0,0001$.

Przeżycie całkowite (OS)

Wśród chorych z niezmutowanym genem RAS metaanaliza danych z badań *OPUS* oraz *TAILOR* wskazywała na istotne zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu terapii skojarzonej CET+FOLFOX, w porównaniu do samej chemioterapii FOLFOX: $HR = 0,79$ (95% CI: 0,64; 0,97), $p = 0,0235$ oraz $HR = 0,79$ (95% CI: 0,64; 0,96), $p = 0,0196$ po uwzględnieniu uaktualnionych wyników badania *TAILOR*.

W obrębie populacji bez zmutowanych genów RAS i BRAF nie udało się wykonać metaanalizy danych, gdyż wyniki dla tej podgrupy odnaleziono jedynie w badaniu *OPUS* – nie stwierdzono istotnych różnic w przeżyciu chorych otrzymujących terapię skojarzoną CET+FOLFOX oraz chorych leczonych samą chemioterapią: $HR = 0,95$ (95% CI: 0,55; 1,64), $p = 0,86$.

Obiektywna odpowiedź na leczenie

Wśród chorych z brakiem mutacji w genie RAS (RASwt) wynik metaanalizy badań *OPUS* oraz *TAILOR* wskazywał na istotne zwiększenie szansy uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie

nie podczas terapii CET+FOLFOX w porównaniu z samą chemioterapią: $OR = 2,56$ (95% CI: 1,77; 3,68), $p < 0,0001$ – podobny wynik obserwowano, gdy w metaanalizie po stronie badania *TAILOR* wykorzystano dane z dodatkowej oceny, w której odpowiedź oceniali badacze (zamiast oceny centralnej): $OR = 2,96$ (95% CI: 2,04; 4,31), $p < 0,0001$, $NNH = 4$ (95% CI: 3; 6).

Dane dla osób z brakiem mutacji w genach RAS oraz BRAF dostępne były jedynie w badaniu *OPUS* – odsetek chorych uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie był wyższy u chorych leczonych terapią skojarzoną CET+FOLFOX, w porównaniu z samą chemioterapią FOLFOX: 62% vs 31%, $OR = 3,44$ (95% CI: 1,34; 8,82), $p = 0,0098$.

Bezpieczeństwo

W ocenie bezpieczeństwa skojarzenia CET+FOLFOX vs FOLFOX uwzględniono dane z prób *OPUS* (*Bokemeyer 2011*) oraz dane zawarte w opracowaniu wtórnym *Huxley 2017*) i *TAILOR* (*Qin 2018*).

Skojarzenie CET+FOLFOX w porównaniu do schematu chemioterapii FOLFOX charakteryzowało się (przedstawiono zdarzenia niepożądane, dla których odnotowano istotny wynik metaanalizy lub istotny wynik w pojedynczym badaniu, jeśli metaanaliza nie była wykonywana):

W populacji chorych RASwt:

- znamienne zwiększonym ryzykiem wystąpienia SAEs, $RR = 1,66$ (95% CI: 1,13; 2,46), $p = 0,0104$, $NNH = 12$ (95% CI: 7; 45) (metaanaliza *fixed* [$p = 0,2592$] na podstawie danych z prób *OPUS* i *TAILOR*) – w przypadku pojedynczych badań, istotny wynik obserwowano w próbie *OPUS*: $RR = 2,42$

- (95% CI: 1,15; 5,10), NNH = 5 (95% CI: 3, 23), $p = 0,0204$, natomiast w badaniu *TAILOR* nie odnotowano istotnych różnic między analizowanymi grupami ($p = 0,1077$);
- istotnie statystycznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia neutropenii o ≥ 3 stopniu nasilenia, RR = 1,39 (95% CI: 1,15; 1,68), $p = 0,0005$, NNH = 7 (95% CI: 5; 14) (metaanaliza *fixed* [$p = 0,4488$] na podstawie danych z prób *OPUS* i *TAILOR*) – w przypadku pojedynczych badań nie odnotowano istotnych różnic w ramach próby *OPUS* ($p = 0,7680$), natomiast wynik metaanalizy w dużej mierze warunkowany był rezultatem badania *TAILOR*: RR = 1,43 (95% CI: 1,18; 1,74), NNH = 6 (95% CI: 4; 12), $p = 0,0003$; należy zaznaczyć że ogólnie neutropenia uznawana jest za zdarzenie niepożądane charakterystyczne dla chemioterapii, nie inhibitorów EGFR, a obserwowane w badaniu *TAILOR* różnice mogą wynikać z różnic w populacji uwzględnionej w obu badaniach (jedynie chińscy pacjenci w próbie *TAILOR*);
 - znamienne zwiększonym ryzykiem wystąpienia skórnych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia, RR = 103,59 (95% CI: 6,44; 1667,27), NNH = 4 (95% CI: 4; 6), $p = 0,0011$ (dane na podstawie próby *TAILOR*);
 - znamienne zwiększonym ryzykiem wystąpienia trądzikopodobnych zmian skórnych ≥ 3 stopnia, RR = 29,74 (95% CI: 1,79; 495,17), $p = 0,0181$, NNH = 14 (95% CI: 4; 6) (dane na podstawie próby *TAILOR*);
 - znamienne zwiększonym ryzykiem wystąpienia zapalenia jamy ustnej ≥ 3 stopnia, RR = 12,31 (95% CI: 1,62; 93,76), $p = 0,0154$, NNH = 18 (95% CI: 11; 47) (dane na podstawie próby *TAILOR*);
 - istotnie statystycznie zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia wysypki ≥ 3 stopnia nasilenia, RR = 32,90 (95% CI: 4,31; 251,38), $p = 0,0008$, NNH = 9 (95% CI: 6; 13) (metaanaliza przeprowadzona z zastosowaniem modelu efektów stałych [$p = 0,2580$] na podstawie danych z prób *OPUS* i *TAILOR*);
 - istotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia wysypki trądzikopodobnej: RR = 54,75 (95% CI: 7,25; 413,68), $p = 0,0001$, NNH = 5 (95% CI: 4; 7), na podstawie metaanalizy badań *OPUS* oraz *TAILOR* (model *fixed*, $p = 0,2040$) – w przypadku pojedynczych badań, w próbie *OPUS* nie stwierdzano istotnych różnic pomiędzy grupami ($p = 0,1426$), natomiast istotny wynik stwierdzano w ramach badania *TAILOR*: RR = 95,38 (95% CI: 5,92; 1537,02), NNH = 5 (95% CI: 4; 6), $p = 0,0013$.
- W populacji KRASwt:**
- istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia AEs 3-4 stopnia nasilenia, RR = 1,28 (95% CI: 1,07; 1,53), NNH = 6 (95% CI: 4; 20), $p = 0,0079$ (dane na podstawie próby *OPUS*);
 - znamienne zwiększonym ryzykiem wystąpienia skórnych zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia, RR = 36,60 (95% CI: 2,22; 602,48), NNH = 6 (95% CI: 4; 11), $p = 0,0118$ (dane na podstawie próby *OPUS*);
 - istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia wysypki o 3-4 stopniu nasilenia, RR = 22,43 (95% CI: 1,33; 379,67), NNH = 10 (95% CI: 6; 26), $p = 0,0021$ (dane na podstawie próby *OPUS*);
- W populacji chorych KRAS/BRAFwt (dane na podstawie próby OPUS):**

- znamienne zwiększonym ryzykiem wystąpienia AEs 3-4 stopnia nasilenia, RR = 1,28 (95% CI: 1,05; 1,55), NNH = 6 (95% CI: 4; 25), p = 0,0129;
- istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia skórnych zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia, RR = 31,85 (95% CI: 1,92; 529,03), NNH = 6 (95% CI: 4; 13), p = 0,0158;
- istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia wysypki o 3-4 stopniu nasilenia, RR = 21,66 (95% CI: 1,27; 369,08), NNH = 9 (95% CI: 6; 28), p = 0,0037.

CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX oraz CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI – badania bez randomizacji

Odnaleziono dwa badania bez randomizacji uwzględniające poszukiwane schematy w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego RASwt (CET+FOLFOX oraz PAN+FOLFOX i CET+FOLFIRI) i prezentujące ich porównanie: *Degirmencioglu 2019* oraz *Köstek 2019*. Obie próby były retrospektywnymi badaniami klinicznymi bez randomizacji, przy czym próbę *Degirmencioglu 2019* uznano za badanie z grupą kontrolną, z uwagi na podział populacji na 3 grupy pacjentów: chorzy leczeni bewacyzumabem, cetuksymabem oraz panitumumabem – dodatkowo, wyróżniono również skojarzenia z określoną chemioterapią w ramach tych grup, co umożliwiło ocenę schematów CET+FOLFOX (n = 30), CET+FOLFIRI (n = 62) oraz PAN+FOLFOX (n = 21). Z kolei w badaniu *Köstek 2019* nie wyróżniono grup interwencji (więc traktowano je jako badanie bez grupy kontrolnej), niemniej jednak wykonano analizę wpływu stosowanego schematu leczenia na PFS oraz OS, w której schemat CET+FOLFOX był schematem referencyjnym, co pozwoliło na porównanie pozostałych schematów względem

niego. Ogółem, uwzględnione w badaniu grupy otrzymujące schematy leczenia CET+FOLFOX, PAN+FOLFOX oraz CET+FOLFIRI były mało liczne: po 6 pacjentów w grupach CET+FOLFOX oraz PAN+FOLFOX, oraz 2 pacjentów w grupie CET+FOLFIRI. W ramach badania *Degirmencioglu 2019* nie przeprowadzono formalnego porównania grup, przedstawiając wyniki jedynie w sposób opisowy; natomiast w drugim badaniu przedstawiono HR dla porównania danego schematu ze schematem CET+FOLFOX – niemniej jednak, niska jakość obu badań i sposób prezentowanych wyników ograniczają wiarygodne wnioskowanie na ich podstawie. Porównanie z CET+FOLFIRI na podstawie badań bez randomizacji nie było założone w metodyce raportu, ale ponieważ ta interwencja była również opisana we włączonych badaniach obserwacyjnych, jej wyniki przedstawiono informacyjnie, jako uzupełniające.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby

W badaniu *Degirmencioglu 2019* progresja choroby (PFS definiowano jedynie przez zdarzenie progresji) występowała 2 razy częściej w grupie PAN+FOLFOX niż w CET+FOLFOX (47,6% vs 23,3%), a średni czas do progresji był o ponad 6 miesięcy krótszy (odpowiednio 22,4 [95% CI: 12,2; 32,6] miesiąca vs 29,1 [95% CI: 21,6; 36,5] miesiąca). Odsetki zdarzeń progresji dla porównaniu CET+FOLFOX ze schematem CET+FOLFIRI wyniosły odpowiednio: 23,3% vs 62,9%, przy średnim czasie bez progresji 29,1 miesięcy vs 18,0 (95% CI: 11,7; 24,3) miesięcy. Autorzy nie przeprowadzili oceny statystycznej, a dostępne dane nie umożliwiały wykonania analizy typu czas do zdarzenia.

W próbie *Köstek 2019* wartość hazardu względnego PFS dla porównania CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX wynosiła 0,56 (95%CI: 0,09; 3,70), a różnice nie były istotne statystycznie ($p = 0,54$). Podobnie, w porównaniu versus CET+FOLFIRI nie odnotowano znamienych wyników: HR = 1,61 (95%CI: 0,18; 16,67), $p = 0,67$.

Przeżycie całkowite

W badaniu *Degirmencioglu 2019* zgon występował rzadziej w grupie CET+FOLFOX niż w PAN+FOLFOX (odsetek zgonów: 30,0% vs 47,6%), ale średni czas przeżycia był zbliżony między analizowanymi grupami (odpowiednio 26,0 [95% CI: 10,0 vs 32,0] vs 26,8 [95% CI: 16,0; 35,5] miesięcy). Natomiast średni czas przeżycia w grupie CET+FOLFIRI wyniósł 48,2 (95% CI: 40,0; 56,3) miesięcy. Odsetki przeżyć 1-rocznych były nieco wyższe w przypadku schematu CET+FOLFOX (88,7% vs 70,6%), z kolei 3-letnie przeżycie było wyższe u chorych otrzymujących PAN+FOLFOX (26,6% vs 42,4%). Najwyższe odsetki przeżycia 1-rocznego, 3-letniego oraz 5-letniego obserwowano w grupie CET+FOLFIRI (96,4%, 65,8% oraz 52,3%). Autorzy nie przedstawili oceny statystycznej, a dostępne dane nie umożliwiały wykonanie analizy typu czas do zdarzenia.

W próbie *Köstek 2019*, wśród pacjentów z grupy CET+FOLFOX w porównaniu do grupy PAN+FOLFOX ryzyko zgonu było podobne: HR = 1,00 (95%CI: 0,17; 5,88;), $p = 0,99$. W odniesieniu do grupy CET+FOLFIRI także nie odnotowano statystycznie znamienych różnic: HR = 1,59 (95%CI: 0,17; 14,29), $p = 0,68$.

Bezpieczeństwo

W badaniach nie przedstawiono wyników oceny bezpieczeństwa w podziale na schematy leczenia.

CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI – badania z randomizacją

Odnaleziono dwa badania z randomizacją, bez zaślepienia, oceniające leczenie skojarzone cetuksymabem ze schematem chemioterapii FOLFOX w porównaniu do cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią FOLFIRI w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego: *CECOG (Ocvirk 2010)* oraz *CELIM (Folprecht 2010, Folprecht 2014)*. W niniejszym raporcie zaprezentowano dane dla podgrupy tych badań – pacjentów z brakiem mutacji w genie *KRAS*. W próbie *CECOG* podgrupa ta liczyła 34 pacjentów w grupie CET+FOLFOX i 28 pacjentów w grupie CET+FOLFIRI, natomiast w badaniu *CELIM* – 35 pacjentów w każdej z grup. W badaniu *CELIM* autorzy przedstawili jedynie wyniki dla oceny PFS i OS dla tej podgrupy.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W badaniu *CECOG* mediany PFS w obu ocenianych ramionach były zbliżone i wynosiły 9,1 (95% CI: 8,3; 11,1) miesiąca w grupie CET+FOLFOX i 8,4 (95% CI: 3,2; 11,3) miesiąca w grupie CET+FOLFIRI. Nie stwierdzono istotnych różnic w odsetku chorych z progresją choroby, odpowiednio 76% vs 71% ($p = 0,6552$).

W próbie *CELIM* przedstawiono mediany PFS, które również były zbliżone w badanych gru-

pach: 12,1 (95% CI: 5,2; 19,1) w grupie CET+FOLFOX oraz 11,5 (95% CI: 8,8; 14,1) w grupie CET+COLFIRI. Wynik HR był nieistotny statystycznie: HR = 1,13 (95% CI: 0,69; 1,85).

Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu *CECOG* wśród populacji chorych bez mutacji w genie KRAS do momentu odjęcia danych odnotowano łącznie 37 zgonów: 21 w grupie CET+FOLFOX oraz 16 w grupie CET+FOLFIRI ($p = 0,7139$). Mediana czasu przeżycia była nieznacznie dłuższa wśród pacjentów w grupie CET+FOLFOX – 22,5 (95% CI: 17,1; 28,9) miesiąca w porównaniu do CET+FOLFIRI – 19,9 (95% CI: 11,9; NO) miesiąca.

W próbie klinicznej *CELIM* badacze przedstawili mediany OS dla badanych grup: 36,1 (95% CI: 21,1; 51,1) w grupie CET+FOLFOX oraz 41,6 (95% CI: 22,6; 60,6) w grupie CET+FOLFIRI, a hazard względny nie był znamiennej statystycznie: HR = 0,86 (95% CI: 0,48; 1,53).

Odpowiedź na leczenie

W badaniu *CECOG* odsetek pacjentów, u których stwierdzono obiektywną odpowiedź na leczenie, nie różnił się istotnie między grupą CET+FOLFOX a grupą CET+FOLFIRI: RB = 1,12 (95% CI: 0,69; 1,80), $p = 0,6468$. Znamiennych różnic nie odnotowano także przy ocenie odpowiedzi całkowitej, częściowej oraz chorobie stabilnej.

Bezpieczeństwo

Ocenę porównawczą bezpieczeństwa u chorych otrzymujących schemat CET+ FOLFOX vs CET+FOLFIRI, w podgrupie chorych z brakiem mutacji genu KRAS przedstawiono w badaniu *CECOG*. Skojarzenie CET+FOLFOX w porówna-

niu do skojarzenia CET+FOLFIRI w populacji chorych KRASwt charakteryzowało się:

- istotnym statystycznie ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 3/4 stopnia: RR = 1,98 (95% CI: 1,15; 3,40), NNH = 3 (95% CI: 2; 9), $p = 0,0035$;
- znamiennej zwiększonym ryzykiem wystąpienia neutropenii: RR = 3,29 (95% CI: 1,03; 10,53), NNH = 5 (95% CI: 3; 21), $p = 0,0146$;
- podobnym ryzykiem wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3/4 stopnia nasilenia, w tym biegunki i wysypki oraz poszczególnych kategorii AEs 3/4 stopnia nasilenia, m.in. reakcji skórnych czy też reakcji związanych z wlewem.

CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX – porównanie pośrednie

W ramach oceny porównawczej terapii CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX wykonano porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej, wykorzystując chemioterapię FOLFOX jako wspólny komparator obu ocenianych schematów. W ocenie efektów wykorzystano wnioskowanie bayesowskie, prezentując średni efekt (HR lub OR, zależnie od charakteru punktu końcowego) wraz z jego 95% przedziałem wiarygodności. Uwzględniano przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w ramach oceny skuteczności klinicznej, oraz ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych: AEs prowadzące do zgonu, AEs 3 lub 4 stopnia oraz ciężkie (ang. *serious*, SAEs) zdarzenia niepożądane, a także poszczególne zdarzenia niepożądane obserwowane w 3 lub 4 stopniu nasilenia: neutropenię, parestezje oraz wysypkę w ramach oceny bezpieczeństwa.

W obliczeniach porównania pośredniego wykorzystano dane z badań *OPUS* (dane z publikacji *Bokemeyer 2011*, *Bokemeyer 2015*) oraz *TAILOR* (dane z publikacji *Qin 2018* oraz doniesienia *Qin 2018a*) dla schematu CET+FOLFOX, natomiast dla schematu PAN+FOLFOX dane z próby *PRIME* (*Douillard 2013*, *Douillard 2014*, *Douillard 2015* oraz dane zawarte w doniesieniu konferencyjnym *Oliner 2013* oraz opracowaniu wtórnym *Huxley 2017*). Ogółem, badanie *PRIME* było wielośrodową próbą III fazy, z randomizacją, w której nie zastosowano zaślepienia, sponsorowaną przez Amgen Inc. Podobnie jak w próbach *OPUS* i *TAILOR*, do badania włączono dorosłych chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego – początkowo nie wymagano oceny statusu KRAS, ale ostatecznie wyniki przedstawiono w podziale na chorych z genem KRAS w typie dzikim (325 vs 221), oraz zmutowanym. Dodatkowo, przedstawiono również wyniki oceny w podgrupach chorych RASwt (259 vs 253) oraz RAS/BRAFwt (228 vs 218) i zostały one wykorzystane w porównaniu pośrednim. Ogółem kryteria włączenia, charakterystyki wyjściowe pacjentów oraz charakterystyka ramienia chemioterapii FOLFOX (będącej elementem wspólnym porównania pośredniego) były zbliżone w uwzględnionych badaniach po stronie cetuksymabu i panitumumabu.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby nie różniło się istotnie pomiędzy grupami CET+FOLFOX oraz PAN+FOLFOX wśród chorych z brakiem mutacji genu RAS: HR = 0,93 (95% CrI: 0,67; 1,28) w analizie głównej oraz HR = 0,77 (95% CrI: 0,57; 1,05) w analizie wrażliwości (alternatywna definicja PFS w badaniu *TAILOR*). Brak

różnic w PFS pomiędzy tymi grupami stwierdzono również wśród chorych z brakiem mutacji genu RAS oraz BRAF: HR = 0,86 (95% CrI: 0,62; 1,21).

Przeżycie całkowite (OS)

Ryzyko zgonu było podobne pomiędzy grupami chorych otrzymujących schemat leczenia CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX, zarówno wśród chorych bez mutacji genu RAS: HR = 1,01 (95% CrI: 0,74; 1,38), jak również wśród chorych bez mutacji genów RAS oraz BRAF: HR = 1,28 (95% CrI: 0,70; 2,34). Wyniki te potwierdzały również analizy wrażliwości (obliczenia z uwzględnieniem eksploracyjnej, uaktualnionej analizy danych z badania *PRIME*), odpowiednio HR = 1,02 (95% CrI: 0,77; 1,35) oraz 1,28 (95% CrI: 0,71; 2,29).

Obiektywna odpowiedź na leczenie

Obliczenia dla tego punktu końcowego były możliwe do przeprowadzenia jedynie wśród grupy chorych z niezmutowanym genem RAS – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą CET+FOLFOX oraz PAN+FOLFOX w szansie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie: OR = 1,48 (95% CrI: 0,88; 2,47).

Bezpieczeństwo

Analiza w podgrupie chorych z RASwt

W populacji chorych RASwt oceniano ryzyko wystąpienia AEs ≥ 3 stopniu nasilenia, SAEs, oraz poszczególnych zdarzeń w ≥ 3 stopniu nasilenia: neutropenii, parestezji, wysypki, biegunki oraz zmęczenia. W większości wykonanych porównań, nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy terapią cetuksymabem + FOLFOX a panitumumabem + FOLFOX w szan-

sie pojawienia się określonych zdarzeń niepożądanych, można więc wnioskować o podobnym profilu bezpieczeństwa rozpatrywanych interwencji, choć zaznaczyć należy że w większości przypadków obserwowano mniejsze ryzyko wystąpienia określonych zdarzeń po stronie cetuksymabu + FOLFOX (z wyjątkiem ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych). Odnotowano istotne statystycznie różnice świadczące o większej szansie na wystąpienie neutropenii ≥ 3 stopnia podczas terapii CET+FOLFOX: OR = 1,80 (95% CrI: 1,07; 3,01), z kolei szansa na wystąpienia zmęczenia było istotnie niższe po stronie cetuksymabu: OR = 0,32 (95% CrI: 0,10; 0,91).

Analiza w szerszej populacji KRAS/RASwt

Analiza w szerszej populacji (uwzględnienie danych z większej populacji KRASwt po stronie badań *OPUS* oraz *PRIME*) dała podobne wyniki, co analiza w populacji RASwt. Ogółem, w ramach tej analizy rozpatrywano grupy zdarzeń niepożądanych (zdarzenia skórne, neurotoksyczność), oraz poszczególne zdarzenia niepożądane w ≥ 3 stopniu nasilenia: neutropenię, biegunkę, zmęczenie, zapalenie błony śluzowej, gorączkę neutropeniczną, hipokaliemię oraz hipomagnezemię. W większości analizowanych przypadków nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX). Wyjątek stanowiła neutropenia, gdzie szansa jej wystąpienia była zwiększona w grupie CET+FOLFOX, OR = 1,72 (95% CI: 1,08; 2,73), natomiast w przypadku zmęczenia oraz zapalenia błon śluzowych, szansa ich wystąpienia była niższa po stronie cetuksymabu, odpowiednio OR = 0,36 (95% CI: 0,13; 0,92) oraz OR = 0,06 (95% CI: 0,00; 0,91).

Wnioski

Cetuksymab stosowany w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, w populacji chorych bez mutacji genów RAS oraz BRAF. Jego skuteczność kliniczna nie odbiega od innych schematów dostępnych dla pacjentów w polskich warunkach w ramach obowiązującego programu lekowego, takich jak PAN+FOLFOX, stanowiącego główny komparator dla ocenianego schematu, a także wobec CET+FOLFIRI. Obserwowany profil bezpieczeństwa zasadniczo nie odbiegał od profilu inhibitorów EGFR skojarzonych z chemioterapią i był podobny do schematu PAN+FOLFOX, z charakterystycznymi dla tej grupy leków zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze skórą (wysypka, zmiany trądzikopodobne itd.), natomiast obserwowane zdarzenia niepożądane hematologiczne (np. neutropenia) należy uznać za związane ze skojarzoną chemioterapią.

Możliwość dowolnego kojarzenia cetuksymabu ze schematem chemioterapii (FOLFOX lub FOLFIRI) w programie lekowym leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z brakiem mutacji w genach RAS oraz BRAF jest poparte dowodami klinicznymi i znajduje odzwierciedlenie w obowiązujących wytycznych klinicznych. Uwzględnienie takiej możliwości uprości dostęp do optymalnych schematów leczenia w ramach terapii spersonalizowanej dla danego chorego.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab) w skojarzeniu ze schematem FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 11 marca 2020 r.):

- Gastrointestinal Cancers Symposium – z lat 2011-2020;
- ASCO Annual Meeting – z lat 2010-2019;
- International Symposium on Targeted Anticancer Therapies – z lat 2009-2013, 2015 i 2018-2019;
- World Congress on Gastrointestinal Cancer – z lat 2009-2019;
- ESMO Congress – z lat 2010, 2012, 2014, 2016-2019;
- European Cancer Congress – z lat 2013 i 2017;
- European Multidisciplinary Cancer Congress – z roku 2011;
- 18th ECCO – 40th ESMO European Cancer Congress – z roku 2015;
- Joint ECCO 15 – 34th ESMO Multidisciplinary Congress – z roku 2009;
- European Multidisciplinary Colorectal Cancer Congress – z roku 2010;
- Meeting of the European Association for Cancer Research – 2010, 2012, 2014, 2016, 2018.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskrytory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwa-

nia, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane. W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

Strategia wyszukiwania pozwalała na identyfikację wszystkich badań RCT, w których zastosowano cetuksymab w skojarzeniu z FOLFOX w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (w tym versus PAN+FOLFOX, FOLFOX +/- placebo, CET+FOLFIRI), dodatkowo prób z randomizacją dotyczących zastosowania panitumumabu z FOLFOX w tej populacji pacjentów (celem stworzenia sieci porównania pośredniego) oraz badań porównujących cetuksymab z panitumumabem (w skojarzeniu z FOLFOX), bez względu na obecność randomizacji.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

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

Nr	Kwerendy
17	controlled[tiab]
18	(#14 OR #15 OR #16 OR #17)
19	(#1 AND #8 AND #11 AND #18)
20	(#12 AND #8 AND #11 AND #18)
21	(#13 OR #19 OR #20)

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	'cetuximab'/exp AND [embase]/lim
2	'colorectal cancer'/exp AND [embase]/lim
3	(colorectal OR colon OR rectal) AND [embase]/lim
4	(cancer OR carcinoma) AND [embase]/lim
5	(metastatic OR advanced) AND [embase]/lim
6	#3 AND #4
7	#2 OR #6
8	#5 AND #7
9	folfox AND [embase]/lim
10	oxaliplatin AND [embase]/lim
11	#9 OR #10
12	'panitumumab'/exp AND [embase]/lim
13	#1 AND #8 AND #11 AND #12
14	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
15	random*:ab,ti AND [embase]/lim
16	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
17	randomization:de AND [embase]/lim
18	#14 OR #15 OR #16 OR #17
19	#1 AND #8 AND #11 AND #18
20	#8 AND #11 AND #12 AND #18
21	#13 OR #19 OR #20

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	Cetuximab

Nr	Kwerendy
2	[mh "colorectal cancer"]
3	colorectal OR colon OR rectal
4	cancer OR carcinoma
5	metastatic OR advanced
6	#3 AND #4
7	#2 OR #6
8	#5 AND #7
9	Folfox
10	Oxaliplatin
11	#9 OR #10
12	Panitumumab
13	#1 AND #8 AND #11
14	#12 AND #8 AND #11
15	#13 OR #14

Wyszukiwanie przeprowadzono do 22 stycznia 2020 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Erbitux 2020*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> rak jelita grubego IV stopień zaawansowania, niemożliwe radykalne leczenie operacyjne brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej; nieobecne mutacje w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz w genie BRAF V600E możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST; stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO; wiek powyżej 18. roku życia 	<ul style="list-style-type: none"> inny stopień zaawansowania nowotworu wcześniejsze leczenie systemowe z powodu choroby przerzutowej dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji, pod warunkiem wyróżnienia wyników skuteczności klinicznej co najmniej w populacji KRASwt lub NRASwt

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<p>cetuksymab (CET) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFOX, stosowane zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego</p> <p>panitumumab (PAN) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFOX, stosowane zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (dodatkowo, tylko badania RCT versus schemat FOLFOX – wspólny komparator – celem porównania pośredniego)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • cetuksymab/panitumumab w monoterapii • cetuksymab/panitumumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg innych schematów
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<p>Dla cetuksymabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • panitumumab (PAN) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFOX, w schemacie analogicznym do stosowanego w ramach ocenianej interwencji • FOLFOX +/- placebo (komparator dodatkowy celem przeprowadzenia porównania pośredniego) • cetuksymab (CET) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFIRI – analiza uzupełniająca – porównanie eksploracyjne na podstawie badań RCT, celem oceny różnic pomiędzy schematami FOLFOX, a FOLFIRI w skojarzeniu z CET) <p>Dla panitumumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX +/- placebo (komparator dodatkowy celem przeprowadzenia porównania pośredniego) 	<ul style="list-style-type: none"> • inna terapia
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), jakość życia, odpowiadanie na leczenie, bezpieczeństwo	ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<p>• CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX</p> <p>badania pierwotne: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną</p> <p>• CET+FOLFOX vs FOLFOX ; PAN+FOLFOX vs FOLFOX; CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI</p> <p>badania pierwotne: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną</p> <p>badania wtórne: przeglądy systematyczne, oceniające CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX</p>	<ul style="list-style-type: none"> • badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne, badania I fazy • abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż uwzględnione w analizie w formie pełnotekstowej • badania jednoramienne, nie umożliwiające porównania ocenianych schematów leczenia • badania bez randomizacji • badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne, badania I fazy • abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż uwzględnione w analizie w formie pełnotekstowej <p>opracowania wtórne nieposiadające cech przeglądu systematycznego lub przeglądu systematyczne oceniające szersze zagadnienia</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		kliniczne, bez wyróżnienia osobnej oceny CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią FOLFOX, w porównaniu do panitumumabu skojarzonego z chemioterapią FOLFOX, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej

analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (M.H., M.R.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (M.H., M.R.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias*, według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMIT (*AOTMIT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielo-

krotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane’a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2017). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2017).

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

W ramach analizy porównania pośredniego wykonano obliczenia przy użyciu metaanalizy sieciowej. Metaanaliza sieciowa (model *Mixed Treatment Comparison*, MTC) jest uogólnieniem standardowej metaanalizy porównującej dwa elementy (np. interwencję oraz kontrolę), która dodatkowo uwzględnia dane pochodzące z porównań pośrednich, często bardzo rozbudowanych (stąd nazwa, metaanaliza sieciowa). Model ten można wykorzystać do analizy pośredniej, zamiast standardowego porównania pośredniego przez wspólny komparator (metoda Buchera); tworząc rozbudowane zależności pomiędzy dwoma analizowanymi lekami (często zawierające więcej niż jedno wspólne ogniwo, jak w klasycznym porównaniu pośrednim) (Lu 2004, Hawkins 2009). W piśmiennictwie wskazywane są następujące zalety tej metody (Wells 2009):

- umożliwia porównanie pośrednie więcej niż dwóch różnych interwencji;

- analizy przeprowadzane są na bazie łącznego efektu oszacowanego dla wszystkich włączonych badań, nie dla poszczególnych grup leczenia;
- dzięki kombinacji zarówno pośrednich, jak i bezpośrednich porównań można otrzymać bardziej precyzyjne oszacowanie (węższe przedziały ufności), niż w przypadku porównań opartych wyłącznie na badaniach bezpośrednich;
- metodę MTC można stosować do badań z więcej niż dwoma grupami leczenia (badania o wielu ramionach).

Szczegółowy opis zastosowanych modeli porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale poświęconym porównaniu pośredniemu w dalszej części raportu.

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Przeprowadzenie przeglądu systematycznego pozwoliło zidentyfikować 13 opracowań wtórnych, które postanowiono poddać analizie na podstawie przyjętych kryteriów włączenia. Tylko jedno badanie spełniło te kryteria (*Huxley 2017*) i jego opis został przedstawiony poniżej. Przyczyny wykluczenia pozostałych opracowań przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Publikacja *Huxley 2017* miała na celu zbadanie skuteczności klinicznej i ekonomicznej schematów leczenia: panitumumab + chemioterapia oraz cetuksymab + chemioterapia, w ramach metaanalizy sieciowej. Obydwie kuracje są skierowane na leczenie pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami oraz z niezmutowanym genem RAS. Aby zrealizować cel przyjęty przez badaczy, postanowiono przeszukać elektroniczne bazy danych, w tym głównie MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane. W ocenie uwzględniono randomizowane badania kontrolowane (RCT), w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania cetuksymabu lub panitumumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym, przerzutowym rakiem jelita grubego z niezmutowanym genem RAS.

Poniższa tabela zawiera ocenę jakości opracowania *Huxley 2017* według wybranych domen w ramach skali AMSTAR 2. Pełna ocena w skali AMSTAR 2 znajduje się w załączniku niniejszego raportu.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 11	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Huxley 2017</i>	+	+	+	+	-	Niska wiarygodność

Opracowanie *Huxley 2017* zostało poddane ocenie według domen, które uznano za krytyczne. Spośród kryteriów uznanych za krytyczne, jedno nie zostało spełnione, w związku z tym oceniono przegląd jako nisko wiarygodny.

Poniższa tabela zawiera podsumowanie informacji odnośnie zakwalifikowanego przeglądu systematycznego.

Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych, ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa cetuksymabu z chemioterapią oraz panitumumabu z chemioterapią.

<i>Huxley 2017</i>	
Cel i Źródło finansowania	<p>Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia opartego na cetuksymabie z chemioterapią oraz panitumumabie z chemioterapią wśród pacjentów z wcześniej nieleczonym przerzutowym rakiem jelita grubego, bez mutacji w genie RAS</p> <p>Opracowanie zostało sfinansowane przez „The National Institute for Health Research Health Technology Assessment programme”</p> <p>Zgłoszono brak konfliktu interesów</p>
Metodyka przeglądu	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE, MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations, EMBASE, The Cochrane Library, która zawiera Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), a także takie bazy jak Database of Abstracts of Reviews of Effects Web of Science, clinicaltrials.gov the UK Clinical Research Network’s (UKCRN), rejestr the International Standard Randomised Controlled Trials Number (ISRCTN), oraz International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) prowadzoną przez WHO</p> <p>Wyszukiwanie przeprowadzono w styczniu 2015 roku i zostało następnie uaktualnione 27 kwietnia 2015 roku.</p> <p>Dodatkowo przeszukano szarą literaturę (z ang. <i>grey literature</i>), w tym rejestry badań, konferencje internetowe oraz strony internetowe krajowych wytycznych i agencji regulujących obrót lekami.</p> <p>Przejrano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących organizacji: National Cancer Research Institute (przejrano 7 marca 2017 roku), American Association for Cancer Research (przejrano 7 marca 2017 roku), American Society of Clinical Oncology (ASCO) (przejrano 7 marca 2017 roku).</p> <p>Przegląd ograniczono do badań w języku angielskim, nie zastosowano żadnych ograniczeń czasowych w procesie wyszukiwania artykułów. Wykluczono także badania, w których wykorzystano modele zwierzęce, badania przedkliniczne i biologiczne, recenzje narracyjne, artykuły redakcyjne i opinie.</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> cetuksymab w połączeniu z FOLFOX lub chemioterapią na bazie irynotekanu oraz panitumumab w połączeniu ze schematami zawierającymi 5-fluorouracyl</p> <p><u>Komparatory:</u> FOLFOX; XELOX; FOLFIRI; kapecytabina; tegafur, kwas foliowy oraz 5-fluoracyl; bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na oksaliplatinie lub irynotekanie</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> badania randomizowane kontrolowane (RCT) oraz przeglądy systematyczne badań RCT (przeglądy zostały wykorzystane jako potencjalne źródła dodatkowych badań i dowodów skuteczności, jednak nie zostały formalnie uwzględnione w opracowaniu)</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> osoby dorosłe z wcześniej nieleczonym rakiem jelita grubego oraz niezmutowanym genem RAS</p> <p><u>Oceniene punkty końcowe:</u> OS, PFS, Wskaźnik odpowiedzi, Wskaźnik resekcji przerzutów, AEs, HRQoL</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> Niska wiarygodność</p>
Włączone badania	<p>Przegląd systematyczny wykonany przez autorów opracowania zakładał oprócz skojarzeń CET+FOLFOX oraz PAN+FOLFOX, o wiele więcej skojarzeń z chemioterapią. Do opracowania postanowiono włączyć jedynie publikacje, które zawierają następujące interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CET+FOLFOX: <i>OPUS (Bokemeyer 2015)</i> ▪ PAN+FOLFOX: <i>PRIME (Douillard 2013)</i>, <i>PEAK (Schwartzberg 2014)*</i>

Huxley 2017

Najważniejsze wyniki	<p>CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX</p> <p>PFS: HR = 0,74 (95%CrI: 0,36; 1,49)</p> <p>OS: HR = 1,22 (95%CrI: 0,71; 2,11)</p> <p>ORR: OR = 1,90 (95%CrI: 0,72; 5,02)</p> <p>AEs 3 i 4 stopnia: OR = 0,86 (95%CrI: 0,29; 2,69)</p> <p>Neutropenia 3 lub 4 stopnia: OR = 1,07 (95%CrI: 0,39; 2,90)</p> <p>Parestezja 3 lub 4 stopnia: OR = 0,06 (95%CrI: 0,01; 1,10)</p> <p>Wysypka 3 lub 4 stopnia: OR = 0,17 (95%CrI: 0,01; 86,72)</p> <p>Choroby skórne 3 lub 4 stopnia: OR = 0,09 (95%CrI: 0,01; 60,23)</p>
Wnioski	<p>Badacze dodatkowo wykonali analizę w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej obecności przerzutów do wątroby. Wyniki były zgodne z główną analizą, punkty końcowe miały bardzo podobne wartości oraz przedziały wiarygodności.</p> <p>Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo obu analizowanych schematów leczenia nie różniły się w zakresie ocenianych punktów końcowych</p>

*Badanie zawierało ramię PAN+FOLFOX, ale komparatorem była terapia, która nie została uwzględniona w ocenie tj. bewacyzumab + FOLFOX. Badanie było uwzględniane w sieci porównania pośredniego przedstawionej przez autorów przeglądu, ale przez komparator nie wpływało w ogóle na porównanie CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX

Celem opracowania *Huxley 2017* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych schematów zawierających cetuksymab i panitumumab w ramach metaanalizy sieciowej. Do przeglądu włączono jedno badanie, w którym porównano CET+FOLFOX vs FOLFOX (próbę *OPUS*) oraz dwa badania oceniające PAN+FOLFOX (*PRIME* oraz *PEAK*) – zaznaczyć jednak należy, że tylko w próbie *PRIME* porównano schemat PAN+FOLFOX z samą chemioterapią FOLFOX, natomiast w drugim badaniu (*PEAK*) komparatorem był bewacyzumab skojarzony z chemioterapią FOLFOX. W związku z tym, pomimo uwzględnienia w sieci badania *PEAK*, wyniki porównania CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX definiowane były jedynie przez badania *OPUS* oraz *PRIME*. Badania te zostały również zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w ramach niniejszej analizy, co potwierdza zastosowaną strategię (w niniejszej analizie zostało odnalezione również badanie *TAILOR*, które zostało opublikowane w 2018 roku, a więc nie mogło się znaleźć w przeglądzie *Huxley 2017*).

W obliczeniach metaanalizy sieciowej uwzględniono punkty końcowe oceniające skuteczność kliniczną terapii: przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*), przeżycie wolne od progresji (PFS, z ang. *Progression Free Survival*), częstość odpowiedzi na leczenie (RT, z ang. *Responses Rate*) oraz odsetek całkowitych resekcji guza (CRR, z ang. *Complete Resection Rate*), a także jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL, z ang. *Health-Related Quality of Life*) – wyniki porównania pośredniego dla skojarzenia CET+FOLFOX vs FOLFOX były dostępne jedynie dla analizy PFS, OS oraz ORR. W ramach oceny bezpieczeństwa rozpatrywano zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia: neutropenię, parestezje, wysypkę oraz

choroby skórne. Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy schematami CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX w zakresie przeżycia całkowitego: HR (95% CrI) = 1,22 (0,71; 2,11). Wyniki oceny przeżycia wolnego od progresji również nie różniły się istotnie między rozpatrywanymi interwencjami: HR (95% CrI) = 0,74 (0,36; 1,49), podobnie jak odsetki odpowiedzi na leczenie: OR (95% CrI) = 1,90 (0,72; 5,02). Nie stwierdzono także różnic w szansie pojawienia się poszczególnych ocenianych zdarzeń niepożądanych wśród chorych leczonych CET+FOLFOX oraz PAN+FOLFOX (OR [95% CrI]): neutropenii (1,07 [0,39; 2,90]), parestezji (0,06 [0,01; 1,10]), wysypki (0,17 [0,01; 86,72]) oraz chorób skórnych (0,09 [0,01; 60,23]).

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku przeprowadzonego w 3 bazach danych wyszukiwania (do 22 stycznia 2020) uzyskano łącznie 3183 trafień: 392 w Pubmed, 2200 w Embase i 591 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 589 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 2594 pozycje, spośród których 2556 wykluczono na tym etapie – 99 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 461 było doniesieniami konferencyjnymi, a 1272 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 575 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 109 oceniało niewłaściwą interwencję, a 28 nieprawidłową populację. W 12 publikacjach uwzględniono nieodpowiedni komparator.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 38 publikacji, spośród których 25 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, 2 przedstawiało badania o nieprawidłowej metodyce, w 6 interwencję stanowił lek inny niż poszukiwany, natomiast w 6 oceniono nieodpowiedni komparator. Jedenaście publikacji wykluczono z uwagi prezentację wyników dotyczących punktów końcowych nie opisywanych w raporcie. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono ostatecznie 7 badań klinicznych, opisanych w 13 publikacjach zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania:

- 2 badania RCT (opisane w 4 publikacjach) porównujące schemat leczenia CET+FOLFOX vs FOLFOX: *OPUS* (publikacje *Bokemeyer 2009*, *Bokemeyer 2011* oraz *Bokemeyer 2015*) oraz *TAILOR* (publikacja *Qin 2018*)
- 1 badanie RCT (opisane w 4 publikacjach) porównujące schemat leczenia PAN+FOLFOX vs FOLFOX: *PRIME* (publikacje *Douillard 2010*, *Douillard 2013*, *Douillard 2014* oraz *Douillard 2015*)
- 2 badania RCT (opisane w 3 publikacjach) porównujące schemat leczenia CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI: badania *CECOG* (publikacja *Ocvirk 2010*) oraz *CELIM* (publikacje *Folprecht 2010* oraz *Folprecht 2014*)
- 1 badanie bez randomizacji, w którym odnaleziono wyniki dla schematów CET+FOLFOX oraz PAN+FOLFOX, ale nie wykonano formalnego porównania tych schematów: *Degirmencioglu 2019*

- 1 badanie bez randomizacji, w którym odnaleziono wyniki dla porównań schematów CET+FOLFOX ze schematami PAN+FOLFOX, ale w bardzo ograniczonym zakresie, dla małej populacji chorych: *Köstek 2019*.

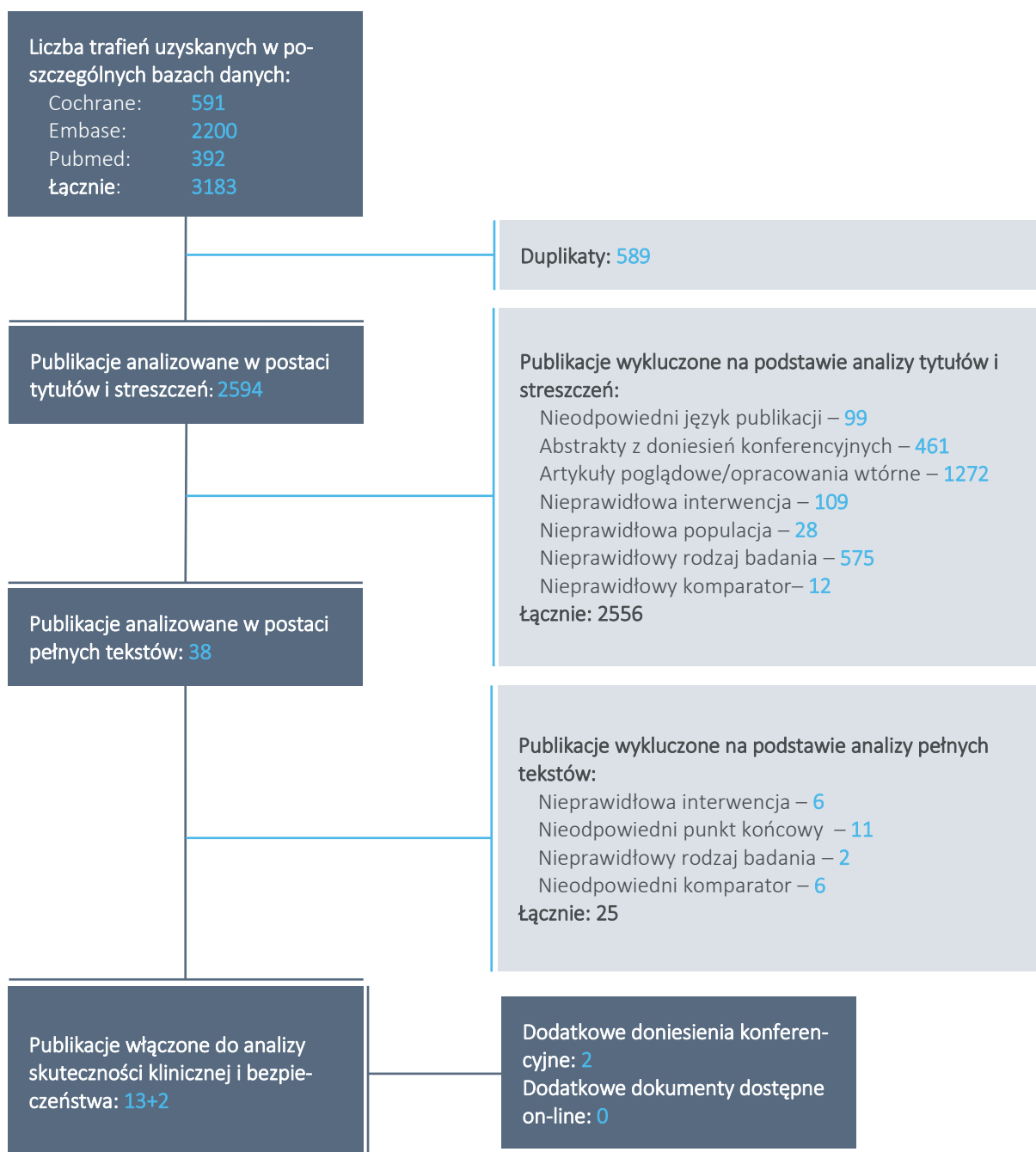
Dodatkowo zidentyfikowano doniesienie konferencyjne *Qin 2018a*, w którym przedstawiono dodatkowe wyniki dla badania *TAILOR* – uaktualnioną ocenę przeżycia i analizy PFS oraz ORR w ocenie badacza, oraz doniesienie *Oliner 2013* w którym przedstawiono wyniki uaktualnionej, eksploracyjnej analizy przeżycia całkowitego w badaniu *PRIME*.

Nie odnaleziono badań z randomizacją bezpośrednio porównujących CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX. Odnalezione badania pozwalały na opisanie następujących porównań:

- **CET+FOLFOX vs FOLFOX** (na podstawie badań RCT, gdzie FOLFOX jest komparatorem dodatkowym, celem przeprowadzenia porównania pośredniego – opisano tu również wyniki PAN+FOLFOX vs FOLFOX dla punktów końcowych umożliwiających wykonanie porównania)
- **CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX** (porównanie pośrednie, ze względu na brak bezpośrednich badań RCT dla tego porównania i ograniczone wyniki badań obserwacyjnych)
- **CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX** (na podstawie badań bez randomizacji)
- **CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI** (dodatkowe porównanie eksploracyjne na podstawie badań RCT, celem oceny różnic pomiędzy schematami FOLFOX, a FOLFIRI w skojarzeniu z CET).

Porównanie z CET+FOLFIRI na podstawie badań bez randomizacji nie było założone w metodyce raportu, ale ponieważ ta interwencja była również opisana we włączonych badaniach obserwacyjnych, jej wyniki przedstawiono informacyjnie, jako uzupełniające.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono do 22 stycznia 2020 roku.

5 CET+FOLFOX vs FOLFOX i PAN+FOLFOX vs FOLFOX – badania z randomizacją

W rozdziałach poniżej przedstawiono charakterystyki uwzględnianych badań oraz wyniki oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianych w nich schematów: CET+FOLFOX vs FOLFOX, oraz PAN+FOLFOX vs FOLFOX. Porównanie panitumumabu skojarzonego z chemioterapią FOLFOX z samą chemioterapią FOLFOX nie było przedmiotem niniejszej analizy, jednak charakterystyka i wyniki badania *PRIME*, które przedstawiało takie porównanie, zostały przedstawione razem z charakterystyką i wynikami badań *OPUS* i *TAILOR* (oceniających porównanie CET+FOLFOX vs FOLFOX) w celu porównania tych trzech badań i oceny heterogeniczności, mogącej wpływać na możliwość wykonania planowanego porównania pośredniego (cetuksymabu z panitumumabem, skojarzonych z chemioterapią FOLFOX, przez wspólny komparator – samą chemioterapią FOLFOX).

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano dwa badania z randomizacją, w których oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z FOLFOX-4 (oksalipatyna, leukoworyna, fluorouracyl) jako leczenie pierwszej linii, w porównaniu z samym FOLFOX-4, w populacji chorych na przerzutowego raka jelita grubego (mCRC): *OPUS* i *TAILOR*. W przeglądzie zidentyfikowano także badanie z randomizacją, w którym oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo panitumumabu w skojarzeniu z FOLFOX-4, stosowanego jako leczenie pierwszej linii, w porównaniu z samym FOLFOX-4. Dzięki tym badaniom możliwe było porównanie pośrednie schematów CET+FOLFOX oraz PAN+FOLFOX przez wspólny komparator – chemioterapię FOLFOX. W niniejszym raporcie korzystano z danych zamieszczonych w publikacjach: *Bokemeyer 2009*, *Bokemeyer 2011* i *Bokemeyer 2015* dla badania *OPUS*, *Qin 2018* dla próby *TAILOR* oraz *Douillard 2010*, *Douillard 2013*, *Douillard 2014* i *Douillard 2015* dla badania *PRIME*. Odnaleziono również dwa doniesienia konferencyjne: *Qin 2018a*, w którym przedstawiono dodatkowe wyniki oceny PFS (ocena badacza) w badaniu *TAILOR*, oraz doniesienie konferencyjne *Oliner 2013* przedstawiające dodatkowe wyniki oceny przeżycia całkowitego w badaniu *PRIME* (uaktualniona ocena w dłuższym okresie obserwacji, ale o charakterze eksploracyjnym).

W badaniu *OPUS* pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie (z ang. *best overall response*, zdefiniowana jako odsetek chorych z odpowiedzią

całkowitą lub częściową), który analizowała niezależna komisja weryfikacyjna (IRC, z ang. *independent review committee*). W próbie *TAILOR* jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano natomiast PFS, (również w ocenie IRC). W badaniu *PRIME* za główny punkt końcowy również przyjęto PFS, analizowany przez niezależną i zaślepioną centralną komisję weryfikującą (z ang. *blinded central radiology review*). W próbach *OPUS* i *TAILOR* główną analizę skuteczności przeprowadzono w populacji mITT, którą zdefiniowano jako wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Z kolei w próbie *PRIME* wyjściowo ocena skuteczności terapii miała zostać przeprowadzona w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (ITT), ale z uwagi na zmianę protokołu za główny cel badania obrano testowanie hipotez wśród pacjentów KRASwt.

Wszystkie próby kliniczne były wieloośrodkowymi badaniami RCT (w badaniu *OPUS* wzięły udział ośrodki z Polski, łącznie 8), przeprowadzonymi bez zaślepienia – badanie *OPUS* było próbą II fazy, natomiast pozostałe dwa III fazy. Każde z badań zakładało hipotezę wyższości (*superiority*). Próby dla cetuksymabu były sponsorowane przez Merck KGaA, natomiast badanie dla panitumumabu przez Amgen Inc. Wszystkie trzy próby kliniczne w ocenie Jadad były badaniami o umiarkowanej jakości (otrzymały 3/5 punktów w tej skali). Zaznaczyć należy, że badanie *TAILOR* prowadzono w całości w populacji chińskich pacjentów, więc populacja oceniona w tej próbie była mniej zróżnicowana niż w pozostałych próbach, prowadzonych w ośrodkach w różnych krajach.

W niniejszym raporcie skupiono się na wynikach badań dla chorych RASwt, RAS/BRAFwt oraz KRASwt. W badaniu *TAILOR* pacjenci RASwt stanowili całą populację próby, natomiast w dwóch pozostałych badaniach wspomniani pacjenci stanowili jedynie podgrupy całej populacji.

Szczegółowe informacje na temat metodyki badań *OPUS*, *TAILOR* i *PRIME* zostały zaprezentowane w tabeli poniżej.

Tabela 1. Charakterystyka metodyki badań *OPUS*, *TAILOR* i *PRIME*.

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>OPUS (Bokemeyer 2009, Bokemeyer 2011, Bokemeyer 2015)</i>							
<i>Superiority</i>	IIA, 3 (R2, B0, W1)	36 miesięcy**	tak	CET+FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 (populacja ITT): 169 vs 168 CET+FOLFOX-4 vs	analiza skuteczności: populacja mITT* analiza bezpieczeństwa:	wieloośrodkowe (79, w tym 8 ośrodków w Polsce)	Merck KGaA

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
				FOLFOX-4 (populacja bezpieczeństwa): 170 vs 168	populacja bezpieczeństwa		
TAILOR (Qin 2018)							
Superiority	IIA, 3 (R2, B0, W1)	44,4 miesiąca dla grupy CET+FOLFOX-4; 48,7 miesiąca dla grupy FOLFOX-4.	tak	CET+FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 (populacja mITT): 193 vs 200 CET+FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 (populacja bezpieczeństwa): 194 vs 199 [^]	analiza skuteczności: populacja mITT* analiza bezpieczeństwa: zmodyfikowana populacja bezpieczeństwa [^]	wieloośrodkowe (Chiny)	Merck KGaA
PRIME (Douillard 2010, Douillard 2013, Douillard 2014, Douillard 2015)							
Superiority	IIA, 3 (R2, B0, W1)	18,4 (zakres: 0-46,2) miesiąca ^{^^^}	tak	PAN+FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 (populacja mITT): 325 vs 331 PAN+FOLFOX-4 vs FOLFOX-4: (populacja bezpieczeństwa): 322 vs 327	analiza skuteczności: populacja mITT ^{^^} analiza bezpieczeństwa: populacja bezpieczeństwa	133 (19 krajów)	Amgen Inc.

* wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;

** w publikacji *Bokemeyer 2009* podano, że datą odcięcia dla głównego punktu końcowego był 4 sierpnia 2006 r. (data wynikająca z wyboru 20 tygodni od momentu randomizacji ostatniego pacjenta, żeby wszyscy pacjenci mieli co najmniej 8-tygodniowy okres obserwacji), a dla pozostałych punktów końcowych 1 marca 2007 r. Z kolei w publikacji *Bokemeyer 2011* i *Bokemeyer 2015* opisywano dane z datą odcięcia danych 30 listopada 2008 r. Autorzy nie podali dokładnego okresu obserwacji, natomiast wyniki oceny PFS oraz OS przedstawiono dla obserwacji przynajmniej 36 miesięcy;

[^] jeden z pacjentów przypisany do grupy FOLFOX-4 otrzymał CET+FOLFOX-4 – w ocenie skuteczności uwzględniono go w grupie kontrolnej, a w ocenie bezpieczeństwa w grupie CET+FOLFOX-4;

^{^^} w próbie *PRIME* wyjściowo ocena skuteczności terapii miała zostać przeprowadzona w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (ITT), ale z uwagi na zmianę protokołu za główny cel badania obrano testowanie hipotez w warstwie pacjentów KRASwt;

^{^^^} datę odcięcia danych przedstawiono w publikacji *Douillard 2013*: 29 sierpnia 2009 r. U pacjentów z brakiem mutacji w genie KRAS w grupie otrzymującej panitumumab+FOLFOX mediana okresu obserwacji dla głównej analizy PFS (*primary*) wynosiła 13,2 (zakres: 0-25,2) miesiąca, natomiast w grupie przyjmującej FOLFOX 12,5 (zakres: 0-24,7) miesiąca (*Douillard 2010*). W publikacji *Douillard 2014* podano, że analizę końcową dla PFS i OS zaplanowano po 30 miesiącach od włączenia do badania ostatniego chorego – okres obserwacji dla populacji KRASwt wynosił ostatecznie 18,4 (0-46,2) miesiąca (80 [0-201] tygodni).

Największą liczbę pacjentów włączono do badania *PRIME*. Szczegółowe informacje o przyczynach przedwczesnego przerwania leczenia odnaleziono tylko w próbie *OPUS*. Do najczęstszych powodów należały: progresja choroby, wystąpienie zdarzeń niepożądanych oraz wycofanie zgody przez pacjenta. W żadnym z analizowanych badań nie podano informacji o utracie pacjentów z obserwacji (*lost to follow-up*). Szczegółowe informacje o przebiegu chorych we włączonych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przepływ pacjentów w badaniach *OPUS*, *TAILOR* i *PRIME*.

Status	<i>OPUS</i>		<i>TAILOR</i>		<i>PRIME</i>	
	CET+FOLFOX-4, n (%)	FOLFOX-4, n (%)	CET+FOLFOX-4, n (%)	FOLFOX-4, n (%)	PAN+FOLFOX-4, n (%)	FOLFOX-4, n (%)
Randomizacja	170	168	193	200	593	590
Populacja mITT ¹	169	168	193 [^]	200 [^]	325	331
Przerwanie leczenia - ogółem ^{^^}	144 (85,2%)**	156 (92,9%)**	bd.	bd.	bd.	bd.
• Zdarzenia niepożądane ²	12 (7,1%**) 26 (15,5%**) 76** (39,2%)	26 (15,5%**) 76** (39,2%)	CET: 31** (16,0%) FOLFOX-4: 76** (39,2%)	FOLFOX-4: 54** (27,1%)	PAN: 61 (19%) w podgrupie z KRASwt	bd.
• Zgon	9 (5,3%*)	5 (3,0%*)	8 (4,1%) ³	5 (2,5%) ³	bd.	bd.
Populacja bezpieczeństwa	170 ⁴	168	194 [^]	199 [^]	322	327

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** 6 chorych nie otrzymało leczenia;

[^] jeden z pacjentów przypisany do grupy FOLFOX-4 otrzymał CET+FOLFOX-4 – w ocenie skuteczności uwzględniono go w grupie kontrolnej, a w ocenie bezpieczeństwa w grupie CET+FOLFOX-4;

^{^^} w badaniu *OPUS* najwięcej pacjentów przerwało przedwcześnie leczenie z powodu progresji choroby, 87 w grupie CET+FOLFOX-4 i 92 w grupie FOLFOX, odpowiednio 19 i 18 pacjentów wycofało zgodę, a u 7 i 5 stwierdzono brak zgodności (*noncompliance*);

¹ ze względu na modyfikacje w wyborze docelowej grupy badanej, populacja określona jako mITT w badaniu *PRIME* jest populacją KRASwt; łącznie randomizacji poddano w próbie 1183 pacjentów;

² w przypadku badania *OPUS* przerwanie leczenia w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych zostało wyszczególnione przez autorów publikacji na wykresie z przepływem pacjentów, natomiast w badaniu *TAILOR* i *PRIME* informacji o przerwaniu leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych przedstawiono za opisem bezpieczeństwa;

³ podana przez badaczy w opisie bezpieczeństwa liczba zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych;

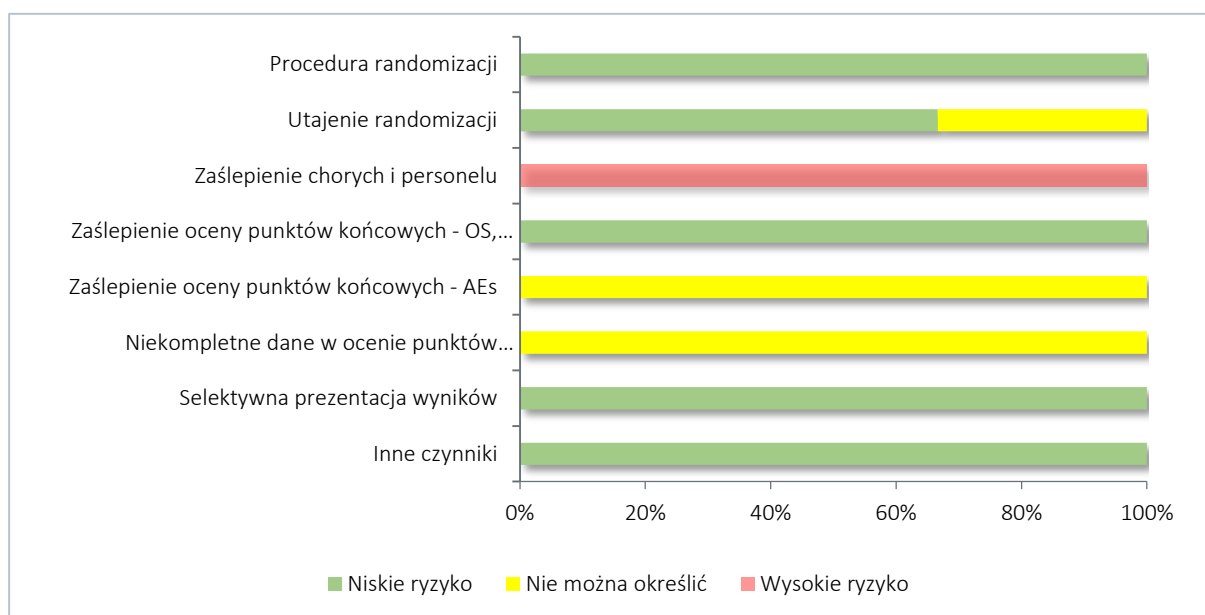
⁴ w populacji oceny bezpieczeństwa uwzględniono jednego dodatkowego pacjenta, który został błędnie poddany randomizacji i, w konsekwencji, został usunięty z populacji mITT.

Ocenę jakości badań *OPUS*, *TAILOR* i *PRIME* przeprowadzono również przy użyciu zalecanego narzędzia *Cochrane-Collaboration*. We wszystkich próbach zarówno ryzyko błędu systematycznego w zakresie procedury randomizacji, zaślepienia oceny wyników odnośnie OS, PFS i ORR oraz selektywnej ich prezentacji zostało ocenione na niskie. Tylko ocena bezpieczeństwa wiąże się z niejasnym ryzykiem błędu systematycznego. Z uwagi na brak danych w próbie *TAILOR* za niejasne uznano również ryzyko wynikające z utajnienia procedury randomizacji, podczas gdy dla pozostałych prób zastosowanie interaktywnego systemu głosowego spowodowało przyznanie niskiej oceny wystąpienia ryzyka błędu systematycznego w tej domenie. Za niejednoznaczne ryzyko uznano dla wszystkich badań analizę niekompletności wyników – w badaniach nie przedstawiono wystarczająco szczegółowych danych na temat przepływu pacjentów i nie podano informacji na temat chorych utraconych z obserwacji. Za prowadzące do wysokiego ryzyka błędu systematycznego uznano brak zaślepienia pacjentów i personelu medycznego. W żadnej z prób nie zidentyfikowano innych czynników mogących zwiększać ryzyko błędu systematycznego. Szczegółowy wynik wykonanej oceny przedstawiono w tabeli oraz na wykresie poniżej.

Tabela 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach *OPUS*, *TAILOR* i *PRIME*.

Element oceny	Ocena ryzyka błędu systematycznego i uzasadnienie		
	<i>OPUS</i>	<i>TAILOR</i>	<i>PRIME</i>
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	Randomizacja została przeprowadzona w stosunku 1:1 przy użyciu bloków permutacyjnych oraz czynników stratyfikacji w postaci oceny stanu sprawności chorych wg skali ECOG (0 i 1 lub 2)	Randomizacja blokowa w stosunku 1:1 bez czynników stratyfikacyjnych	Randomizacja w stosunku 1:1 przeprowadzona z wykorzystaniem regionu geograficznego jako czynnika stratyfikacji (Europa Zachodnia, Kanada i Australia vs ośrodki z innych miejsc)
Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	Wykorzystanie interaktywnego systemu głosowego (IVRS, z ang. <i>interactive voice-response system</i>)	Nie przedstawiono informacji umożliwiających ocenę	Wykorzystanie interaktywnego systemu głosowego (IVRS, z ang. <i>interactive voice-response system</i>)
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	Brak zaślepienia pacjentów i personelu medycznego	Brak zaślepienia pacjentów i personelu medycznego	Brak zaślepienia pacjentów i personelu medycznego
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	OS, PFS, ORR Ocena odpowiedzi na leczenie z zaślepieniem zdjęć obrazowych i danych klinicznych przeprowadzona przez niezależną komisję zgodnie z wcześniej ustalonymi kryteriami. Oceniane także OS jest w pełni obiektywnym i niezależnym od zaślepienia punktem końcowym	Ocena PFS oraz ORR wykonana przez niezależną komisję weryfikacyjną (IRC) z utrzymaniem zaślepienia względem zdjęć obrazowych oraz danych klinicznych. Oceniane także OS jest w pełni obiektywnym i niezależnym od zaślepienia punktem końcowym	Ocena PFS oraz ORR wykonana przez niezależną i zaślepioną centralną komisję weryfikującą. Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona przez niezależną komisję monitorującą dane. Oceniane także OS jest w pełni obiektywnym i niezależnym od zaślepienia punktem końcowym
	AEs Ocena bezpieczeństwa obejmowała zróżnicowane kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs), w związku z czym podatność na błąd detekcji jest zróżnicowana, w zależności od charakteru zdarzenia lub ocenianej kategorii zdarzeń Brak zaślepienia może działać konserwatywnie na wyniki oceny ciężkich AEs, ponieważ wiedza o stosowaniu u pacjenta nowego, eksperymentalnego leku może zwiększać skłonność do podjęcia decyzji o hospitalizacji w przypadku wystąpienia AE		
Niekompletność wyników (<i>attrition bias</i>)	W badaniu analizy przeprowadzono w populacji mITT. Opisano szczegółowe przyczyny przedwczesnego przerwania terapii, które były podobne między grupami – nie podano jednak informacji na temat pacjentów utraconych z obserwacji	W badaniu analizy przeprowadzono w populacji mITT. Nie podano szczegółowych informacji na temat przepływu pacjentów (w tym o chorych utraconych z obserwacji)	W badaniu analizy przeprowadzono w populacji mITT. Nie podano szczegółowych informacji na temat przepływu pacjentów (w tym o chorych utraconych z obserwacji)
Selektywna prezentacja wyników (<i>reporting bias</i>)	Opublikowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych istotnych z punktu widzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii	Opublikowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych istotnych z punktu widzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii	Opublikowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych istotnych z punktu widzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii
Inne czynniki (<i>other bias</i>)	Nie wykryto innych czynników mogących zwiększać ryzyko błędu systematycznego	Nie wykryto innych czynników mogących zwiększać ryzyko błędu systematycznego	Nie wykryto innych czynników mogących zwiększać ryzyko błędu systematycznego

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach *OPUS*, *TAILOR* i *PRIME*.



5.2 Charakterystyka włączonych populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

We wszystkich analizowanych badaniach uwzględniono dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, potwierdzonym histologicznie (w badaniu *PRIME* dopuszczono możliwość cytologicznego potwierdzenia), w I linii leczenia choroby przerzutowej. Dodatkowo w badaniu *OPUS* nowotwór musiała charakteryzować ekspresja receptora EGFR – takiego wymogu nie zastosowano w próbach *TAILOR* i *PRIME*. W badaniu *TAILOR* włączano pacjentów z brakiem mutacji w genach RAS (KRAS/NRAS, eksony 2-4), podczas, gdy kryteria próby *PRIME* nie obejmowały oceny statusu KRAS w momencie włączenia. We wszystkich próbach u pacjentów musiała występować co najmniej jedna mierzalna zmiana. Zaznaczyć trzeba, że do próby *TAILOR* włączano tylko pacjentów z obywatelstwem chińskim.

W badaniach *OPUS* i *PRIME* pacjenci musieli się charakteryzować stopniem sprawności ECOG ≤ 2 , natomiast w próbie *TAILOR* 0 lub 1. We wszystkich badaniach wymagano prawidłowej czynności nerek, wątroby i szpiku kostnego, a w próbie *PRIME* dodatkowo prawidłowej czynności metabolicznej. W próbach *OPUS* i *PRIME* przewidywana długość życia pacjenta musiała wynosić ≥ 12 tygodni.

We wszystkich próbach pacjentów wykluczała z udziału wcześniejsza chemioterapia stosowana w leczeniu raka jelita grubego (przerzutowego w badaniach *OPUS* i *PRIME*). We wszystkich próbach pa-

cjenci nie mogli także stosować wcześniej terapii anty-EGFR lub inhibitorów EGFR. Kryterium wykluczającym był w badaniach *TAILOR* i *PRIME* również zabieg chirurgiczny (odpowiednio w ciągu 30 i 28 dni przed randomizacją). W obu tych próbach nie włączano również pacjentów z przerzutami do mózgu, opon mózgowych lub OUN, a także z zakażeniami wirusem HIV i WZW typu B lub C. Ponadto z udziału w badaniach dyskwalifikowały pacjentów określone (w każdej próbie inaczej) choroby współtowarzyszące.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 4. Kryteria selekcji chorych do badań *OPUS*, *TAILOR* i *PRIME*.

Kryterium	<i>OPUS</i>	<i>TAILOR</i>	<i>PRIME</i> ^{^^}
Kryteria włączenia			
Kryteria kliniczne	<ul style="list-style-type: none"> Pierwsze wystąpienie (<i>first-occurrence</i>) histologicznie potwierdzonego, nieresekcyjnego przerzutowego raka jelita grubego z ekspresją receptora EGFR ≥ 1 mierzalna radiologicznie zmianą patologiczną 	<ul style="list-style-type: none"> Pierwsze wystąpienie (<i>first-occurrence</i>) histologicznie potwierdzonego, nieresekcyjnego przerzutowego raka jelita grubego z całkowitym brakiem mutacji w genach RAS (KRAS/NRAS, eksony 2-4[#]) (typ dziki)[^] ≥ 1 mierzalna zmiana patologiczna (za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, zgodnie z kryteriami RECIST 1.0) I linia leczenia choroby przerzutowej 	<ul style="list-style-type: none"> Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony przerzutowy gruczolakorak okrężnicy lub odbytnicy, potwierdzony histologicznie lub cytologicznie^{^^} ≥ 1 mierzalna zmiana patologiczna (≥ 20 mm, ocena wykonana ≤ 28 dni przed randomizacją) I linia leczenia choroby przerzutowej
Czynność narządów wewnętrznych/ stan pacjenta	<ul style="list-style-type: none"> ECOG ≤ 2 Prawidłowa czynność nerek, wątroby oraz szpiku kostnego 	<ul style="list-style-type: none"> ECOG 0 lub 1 Prawidłowa czynność narządów wewnętrznych oraz układu krwiotwórczego 	<ul style="list-style-type: none"> ECOG ≤ 2
Inne	<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat Przewidywana długość życia ≥ 12 tygodni 	<ul style="list-style-type: none"> Chińskie obywatelstwo 	<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat Dostępność materiałów do centralnych badań genetycznych (biomarkerów), w postaci próbek tkanek guza pierwotnego lub przerzutów, utrwalonych w parafinie Prawidłowa czynność szpiku kostnego (ANC ≥ 1,5 × 10⁹/l, liczba płytek ≥ 100 × 10⁹/l u stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl), nerek (klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min), wątroby (AST lub ALT ≤ 3 × GGN [w przypadku wystąpienia przerzutów do wątroby ≤ 5 × GGN], bilirubina całkowita ≤ 1,5 × GGN) oraz metaboliczna (stężenie magnezu ≥ dolna granica normy); oceny dokonywano ≤ 7 dni przed randomizacją Przewidywana długość życia ≥ 12 tygodni
Kryteria wyłączenia			
Choroby i leczenie w przeszłości	<ul style="list-style-type: none"> Stosowana wcześniej terapia anty-EGFR lub chemioterapia (wyłączając leczenie uzupełniające) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego 	<ul style="list-style-type: none"> Stosowana wcześniej chemioterapia w leczeniu raka jelita grubego (z wyjątkiem leczenia adjuwantowego przez okres dłuższy niż 9 miesięcy [z uży- 	<ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsze leczenie oksaliplatyną Wcześniejsza chemioterapia lub terapia systemowa w leczeniu przerzutowego raka je-

Kryterium	OPUS	TAILOR	PRIME ^{^^}
		<p>ciem oksaliplatyny] lub dłuższy niż 6 miesięcy [z udziałem innej niż oksaliplatyny])</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia lub zabieg chirurgiczny w okresie wcześniejszych 30 dni • Wcześniejsze leczenie z użyciem przeciwciał monoklonalnych, leków celowanych na ścieżkę sygnalizacyjną VEGFR lub EGFR lub innych inhibitorów szlaku sygnalizacji komórkowej • Towarzyszące terapię przeciwnowotworowe (włączając tradycyjne chińskie leki przeciwnowotworowe) 	<p>lita grubego (dopuszczono wcześniejsze schematy leczenia adjuwantowego oparte na fluorouracylu, jeśli wznowa choroby nastąpiła w okresie \geq 6 miesięcy po zakończeniu takiego leczenia lub podanie fluoropirymidyny wyłącznie w celu uwrażliwienia na radioterapię)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie przeciwciałami anti-EGFR (np. cetuksymabem) lub inhibitorami EGFR (np. erlotynibem) • Otrzymywanie leków w fazie badań w ciągu \leq 30 dni przed randomizacją • Radioterapia w ciągu \leq 14 dni przed randomizacją (konieczne ustąpienia wszystkich AEs z nią związanych) • Poważny zabieg medyczny (z ogólnym znieczuleniem) w ciągu \leq 28 dni przed randomizacją lub mniejszy zabieg chirurgiczny (z wyjątkiem centralnego umieszczenia cewnika żylnego) \leq 14 dni przed randomizacją
<p>Choroby towarzyszące/ czynności narządów wewnętrznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ciężka niekontrolowana niewydolność wielonarządowa lub metaboliczna 	<ul style="list-style-type: none"> • Obecność przerzutów do mózgu lub opon mózgowych • Zakażenie wirusem HIV lub WZW typu B lub C w wywiadzie 	<ul style="list-style-type: none"> • Przerzuty do OUN (obecne lub w wywiadzie) • Inny pierwotny guz, z wyjątkiem wyleczonego (<i>curatively treated</i>) raka szyjki macicy <i>in situ</i>, usuniętego nieczerniakowego raka skóry lub innego wyleczonego pierwotnego guza łitego, nieaktywnego obecnie i bez leczenia w ciągu \geq 5 lat przed randomizacją • Alergia lub nadwrażliwość na terapię zawierające platynę, np. leukoworyny • Aktywne zakażenie wymagające systemowego leczenia lub jakiegokolwiek niekontrolowane zakażenie w ciągu \leq 14 dni przed randomizacją • Klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa (np. zawał mięśnia sercowego czy niestabilna dławica piersiowa) w ciągu \leq 1 roku przed ran-

Kryterium	OPUS	TAILOR	PRIME ^{^^}
			domizacją <ul style="list-style-type: none"> • Śródmiąższowa choroba płuc w wywiadzie lub dowody na jej występowania w TK klatki piersiowej na początku badania • Zapalna choroba jelit lub inne schorzenia jelit powodujące biegunkę (≥ 2 stopnia nasilenia) • Obwodowa neuropatia sensoryczna z upośledzeniem czynności (≥ 3 stopnia nasilenia) • Zakażenie wirusem HIV lub WZW typu C lub ostre i aktywne zakażenie WZW typu B • Jakakolwiek choroba współistniejąca, która mogłaby spowodować wzrost toksyczności lub zaburzenia interpretacji wyników
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Cięża 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak 	<ul style="list-style-type: none"> • Cięża lub karmienie piersią • Kobiety lub mężczyźni w wielu rozrodczym, którzy nie stosują odpowiedniej antykoncepcji

[^] ekspresja EGFR nie była wymagana w momencie włączenia;

^{^^} dodatkowe informacje z publikacji *Douillard 2013*;

^{^^^} ekspresja EGFR oraz status KRAS nie były wymagane w momencie włączenia;

[#] na początku próby włączano jedynie chorych z brakiem mutacji w eksonie 2 genu *KRAS*, ale na podstawie danych naukowych z innych badań kryterium to zostało zmienione.

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zebrano dane o wyjściowej charakterystyce (wybrane najważniejsze charakterystyki z badań *OPUS*, *TAILOR* oraz *PRIME*) chorych uczestniczących w badaniach *OPUS*, *TAILOR* oraz *PRIME* w obrębie podgrup RASwt oraz KRAS/BRAFwt, a celem poszerzenia analizy także w podgrupie KRASwt. W badaniu *OPUS* wyróżniono 3 podgrupy poddane ocenie: RASwt (typ dziki, ang. *wild type*), KRASwt oraz KRAS/BRAFwt, odpowiednio o liczebności 87, 179 i 164. W próbie *TAILOR* uwzględniono pacjentów RASwt (393 chorych). Natomiast dla próby *PRIME* odnaleziono dane dla 656 chorych w podgrupie KRASwt i 505 pacjentów w podgrupie RASwt.

Tabela 5. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w populacjach mITT w badaniach *OPUS*, *TAILOR* i *PRIME*.

Kategoria	OPUS, RASwt N = 87 [^]		OPUS, KRASwt N = 179 ^{^^}		OPUS, KRAS/BRAFwt N = 164 ^{^^}		TAILOR, RASwt ¹ N = 393		PRIME, KRASwt N = 656 [#]		PRIME, RASwt ² N = 505 ^{##}	
	CET+FOLFOX-4 N = 38	FOLFOX-4, N = 49	CET+FOLFOX-4 N = 82	FOLFOX-4, N = 97	CET+FOLFOX-4 N = 72	FOLFOX-4, N = 92	CET+FOLFOX-4 N = 193	FOLFOX-4, N = 200	PAN+FOLFOX-4 N = 325	FOLFOX-4, N = 331	PAN+FOLFOX-4 N = 253	FOLFOX-4, N = 252
Lokalizacja guza pierwotnego												
Okreźnica	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	93 (48,2%)	105 (52,5%)	214 (66%)	216 (65%)	165 (65%)	164 (65%)
Odbytnica	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	98 (50,8%)	95 (47,5%)	111 (34%)	115 (35%)	88 (35%)	88 (35%)
Okreźnica + odbytnica	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	1 (0,5%)	0 (0,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Wcześniejsza terapia³, n (%)												
Zabieg chirurgiczny	bd.	bd.	63 (77%)	90 (93%)	56 (78%)	86 (93%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Terapia adjuwantowa	6 (16%)	17 (35%)	13 (16%)	21 (22%)	12 (17%)	21 (23%)	51 (26,4%)	50 (25,0%)	53 (16%)	55 (17%)	42 (17%)	38 (15%)
Radioterapia	bd.	bd.	9 (11%)	15 (15%)	9 (13%)	15 (16%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Liczba organów zajętych przerzutami, n (%*)												
1	22 (57,9%)	18 (36,7%)	41 (50,0%)	38 (39,2%)	37 (51,4%)	38 (41,3%)	72 (37,3%)	80 (40,0%)	69 (21%)	68 (21%)	bd.	bd.
2	12 (31,6%)	21 (42,9%)	26 (31,7%)	37 (38,1%)	23 (31,9%)	36 (39,1%)	81 (42,0%)	63 (31,5%)	114 (35%)	118 (36%)	bd.	bd.
≤ 3	38* (92,1%)	44* (89,8%)	78* (95,1%)	87* (89,7%)	69* (95,8%)	83* (90,2%)	180* (93,3%)	179* (89,5%)	bd.	bd.	206 (81%)	209 (83%)
≥ 3	4* (10,5%)	10* (20,4%)	15* (18,3%)	22* (22,7%)	12* (16,7%)	18* (19,6%)	40* (20,7%)	57* (28,5%)	140 (44%)	145 (44%)	46 ^{^^^} (18%)	43 ^{^^^} (17%)

Kategoria	OPUS, RASwt N = 87 [^]		OPUS, KRASwt N = 179 ^{^^}		OPUS, KRAS/BRAFwt N = 164 ^{^^}		TAILOR, RASwt ¹ N = 393		PRIME, KRASwt [#] N = 656 [#]		PRIME, RASwt ² N = 505 ^{##}	
	CET+FOLFOX-4 N = 38	FOLFOX-4, N = 49	CET+FOLFOX-4 N = 82	FOLFOX-4, N = 97	CET+FOLFOX-4 N = 72	FOLFOX-4, N = 92	CET+FOLFOX-4 N = 193	FOLFOX-4, N = 200	PAN+FOLFOX-4 N = 325	FOLFOX-4, N = 331	PAN+FOLFOX-4 N = 253	FOLFOX-4, N = 252
Przerzuty tylko do wątroby, n (%)												
Tak	bd.	bd.	25 (30%)	23 (24%)	23 (32%)	23 (25%)	52 (26,9%)	56 (28,0%)	61 (19%)	57 (17%)	48 (19%)	41 (16%)
Nie	bd.	bd.	57 (70%)	74 (76%)	49 (68%)	69 (75%)	141 (73,1%)	144 (72,0%)	264 (81%)*	274 (83%)*	205 (81%)*	211 (84%)*
Stopień sprawności ECOG⁴, n (%)												
0	18 (47%)	16 (33%)	32 (39%)	38 (39%)	27 (38%)	36 (39%)	63 (32,6%)	66 (33,0%)	305 (94%)	312 (94%)	238 (94%)	235 (93%)
1	19 (50%)	29 (59%)	44 (54%)	49 (51%)	39 (54%)	47 (51%)	130 (67,4%)	134 (67,0%)				
2	1 (3%)	4 (8%)	6 (7%)	10 (10%)	6 (8%)	9 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	20 (6%)	18 (5%)	15 (6%)	17 (7%)
Wiek [lata]												
Mediana (zakres)	60,5 (24-75)	59,0 (36-79)	62,0 (24-75)	59,0 (36-82)	63,0 (24-75)	59,0 (37-82)	56,0 (21-83)	56,0 (21-78)	62,0 (27-85)	61,0 (24-82)	61,0 (27-81)	61,0 (24-82)
Kategoria wiekowa, n (%)												
< 65	22 (58%)	35 (71%)	46 (56%)	63 (65%)	39 (54%)	60 (65%)	303 (77,1%*)		395 (60,2%*)		bd.	bd.
≥ 65	16 (42%)	14 (29%)	36 (44%)	34 (35%)	33 (46%)	32 (35%)	90 (22,9%*)		261 (39,8%*)		bd.	bd.
Płeć, n (%)												
Mężczyźni	19 (50%)	29 (59%)	42 (51%)	55 (57%)	38 (53%)	51 (55%)	127 (65,8%)	139 (69,5%)	217 (67%)	204 (62%)	170 (67%)	158 (63%)
Kobiety	19 (50%)	20 (41%)	40 (49%)	42 (43%)	34 (47%)	41 (45%)	66 (34,2%)	61 (30,5%)	108 (33%)*	127 (38%)*	83 (33%)*	94 (37%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z publikacji Bokemeyer 2015;

^{^^} dane z publikacji Bokemeyer 2011;

^{^^^} >3;

Erbitux® (cetuksymab)

w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego

dane z publikacji *Douillard 2010* i *Douillard 2014*;

dane z publikacji *Douillard 2015*;

¹ w badaniu *TAILOR* w populacji pacjentów bez mutacji w genie RAS, u 341 stwierdzono także brak mutacji w genie BRAF (w tym 166 w grupie CET+FOLFOX-4 oraz 175 w grupie FOLFOX-4);

² w badaniu *PRIME* w populacji pacjentów bez mutacji w genie KRAS, u 566 stwierdzono także brak mutacji w genie BRAF (w tym 286 z 320 zbadanych w grupie PAN+FOLFOX-4 oraz 280 z 321 zbadanych w grupie FOLFOX-4);

³ w badaniu *OPUS* każdy z pacjentów mógł otrzymywać więcej niż jedną wcześniejszą terapię;

⁴ w badaniu *PRIME* w populacji KRASwt, w grupie przyjmujących FOLFOX-4 u jednego z pacjentów nie było możliwe określenie stopnia skali ECOG.

Jak wskazali autorzy badań, opisane podgrupy zostały odpowiednio zbalansowane pod względem kryteriów demograficznych i klinicznych. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu *TAILOR* uczestniczyli jedynie chińscy pacjenci, podczas gdy w pozostałych badaniach uwzględniono chorych z różnych krajów, przez co grupy te były bardziej zróżnicowane demograficznie. W badaniu *OPUS* uwzględniono chorych z Polski (z 8 ośrodków), a więc populacja tego badania była bardziej reprezentacyjna dla populacji potencjalnych pacjentów z Polski, niż populacja badania *TAILOR*.

W badaniu *OPUS* w każdej z grup udział obu płci był podobny, natomiast w badaniach *TAILOR* i *PRIME* odsetek mężczyzn był większy o około 30 punktów procentowych niż kobiet. Mediana wieku pacjentów wahała się od 56,0 (w badaniu *TAILOR*) do 63,0 (w grupie CET+FOLFOX-4 w podgrupie KRAS/BRAFwt badania *OPUS*).

Informacje na temat lokalizacji guza pierwotnego przedstawiono w próbach *TAILOR* i *PRIME*. W pierwszej z nich guz stwierdzano w okrężnicy lub w odbytnicy u podobnego odsetka pacjentów (około połowy). Z kolei w badaniu *PRIME* zarówno w podgrupie KRASwt, jak i RASwt, u chorych częściej lokalizacją guza pierwotnego była okrężnica (około 65%).

W badaniach *OPUS* i *PRIME* przerzuty tylko do wątroby stwierdzano u od 24% do 32% pacjentów. Mniejszy odsetek chorych z takimi przerzutami występował w badaniu *PRIME* (16-19% pacjentów w zależności od podgrupy i grupy leczenia). W każdym z opisywanych badań co najmniej kilku pacjentów było poddanych terapii adjuwantowej w ramach wcześniejszego leczenia (od 6 w grupie CET+FOLFOX-4 w podgrupie RASwt badania *OPUS* do 54 w grupie FOLFOX-4 w badaniu *TAILOR*).

5.2.3 Ocena wiarygodności zewnętrznej

W tabeli poniżej podsumowano zgodność przyjętych w poszczególnych badaniach kryteriów włączenia pacjentów z kryteriami zdefiniowanymi w ramach niniejszej analizy.

Tabela 7. Ocena wiarygodności zewnętrznej badań *OPUS*, *TAILOR* oraz *PRIME*.

Przyjęte kryteria włączenia	<i>OPUS</i>	<i>TAILOR</i>	<i>PRIME</i>
rak jelita grubego	spełniono	spełniono	spełniono
IV stopień zaawansowania, niemożliwe radykalne leczenie operacyjne	spełniono	spełniono	spełniono
brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej	spełniono	spełniono	spełniono

Przyjęte kryteria włączenia	OPUS	TAILOR	PRIME
nieobecne mutacje w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz w genie BRAF V600E	Nie definiowano w kryteriach włączenia; przedstawiono wyniki w populacji KRASwt (brak mutacji w kodonie 12 i 13 eksonu 2) oraz RASwt (wykluczenie mutacji w eksonach 2, 3 oraz 4 genów KRAS oraz NRAS) a także w podgrupie RAS/BRAFwt	Spełniono w zakresie genów KRAS/NRAS, nie definiowano kryterium braku mutacji w genie BRAF (przedstawiono wyniki dla podgrupy RAS/BRAFwt)	Nie definiowano w kryteriach włączenia; przedstawiono wyniki w populacji KRASwt (brak mutacji eksonu 2) oraz RASwt (wykluczenie mutacji w eksonach 2, 3 oraz 4 genów KRAS oraz NRAS) a także w podgrupie RAS/BRAFwt
możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST	spełniono	spełniono	spełniono
stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubrod- WHO	Dopuszczono udział chorych ze stopniem sprawności 2: 5/87 (5,7%) pacjentów w populacji RASwt	spełniono	Dopuszczono udział chorych ze stopniem sprawności 2: 32/505 (6,3%) pacjentów w populacji RASwt
wiek powyżej 18. roku życia	spełniono	Nie precyzowano w kryteriach włączenia, ale zakres wieku przedstawiony w charakterystyce pacjentów wskazuje na udział dorosłych chorych w wieku 21 lat lub więcej (21-83 lat)	spełniono

W analizowanych badaniach przyjęte kryteria selekcji zostały w większości spełnione. Kryteria braku mutacji w genach KRAS/NRAS nie były definiowane w ramach kryteriów włączenia badań *OPUS* oraz *PRIME*, jednak dla obu tych prób odnaleziono wyniki w podgrupach RASwt oraz RAS/BRAFwt. W tych dwóch badaniach dopuszczono również udział chorych ze stopniem sprawności ECOG ocenionym na 2, ale udział tych chorych w analizowanych populacjach RASwt był niski i zbliżony w obu badaniach (około 6%). W kryteriach włączenia badań *OPUS* oraz *PRIME* zaznaczono, że włączano tylko dorosłych chorych (18 lat lub więcej) – takiego kryterium nie zdefiniowano w próbie *TAILOR*, jednak zakres wieku uwzględnionych pacjentów sugeruje, że włączono chorych w wieku 21 lat lub starszych.

5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opisy interwencji

W badaniach *OPUS* i *TAILOR* ocenianą interwencją stanowił cetuksymab podawany w postaci wlewu w dawce początkowej 400 mg/m² m.c. w ciągu 2 godzin, a następnie w dawce 250 mg/m² w ciągu 1 godziny co tydzień, z kolei w próbie *PRIME* panitumumab podawany dożylnie w dawce 6 mg/kg masy ciała przez 1 godzinę co 2 tygodnie pierwszego dnia 14-dniowego cyklu. Oba leki podawane były pa-

cientom w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX-4, która stanowiła również grupę kontrolną wszystkich analizowanych prób.

W badaniach *OPUS* i *PRIME* zaznaczono, że leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieoczekiwanej toksyczności. Dodatkowo w próbie *OPUS* w przypadku wystąpienia nieoczekiwanej toksyczności lub nietolerancji FU/LV, oksaliplatyny bądź cetuksymabu, u pacjenta wstrzymywano terapię lekiem odpowiedzialnym za te zdarzenia, ale chory mógł kontynuować terapię pozostałymi lekami. Szczegółowe informacje na temat modyfikacji otrzymywanego leczenia podano w próbie *TAILOR* – redukcje dawki związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych dotyczyły wszystkich leków, z wyjątkiem leukoworyny.

W analizowanych próbach nie podano informacji o dopuszczonych lub zabronionych terapiach dodatkowych. Szczegółowe informacje o stosowanych interwencjach przedstawia poniższa tabela.

Tabela 68. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach *OPUS*, *TAILOR* i *PRIME*.

	CET+FOLFOX-4 (badania <i>OPUS</i> i <i>TAILOR</i>)	FOLFOX-4 (wszystkie próby)	PAN+FOLFOX-4 (badanie <i>PRIME</i>)
Dawkowanie	<p>Cetuksymab [CET]: w postaci wlewu w dawce początkowej 400 mg/m² w ciągu 2 godzin, a następnie w dawce 250 mg/m² w ciągu 1 godziny co tydzień.</p> <p>FOLFOX-4: godzinę po otrzymaniu cetuksymabu – oksaliplatyna 1 dnia terapii 85 mg/m² w postaci wlewu w ciągu 2 godzin, leukoworyna (LV) 200 mg/m² we wlewie w ciągu 2 godzin i następnie fluorouracyl (FU) 400 mg/m² w postaci dożyłnej dawki bolusowej, a później 600 mg/m² we wlewie w ciągu 22 godzin¹ w 1 i 2 dniu, w 14-dniowych cyklach.</p>	<p>FOLFOX-4: oksaliplatyna 1 dnia terapii 85 mg/m² w postaci wlewu w ciągu 2 godzin, leukoworyna[^] 200 mg/m² we wlewie 6 mg/kg masy ciała pierwszego w ciągu 2 godzin i następnie dnia 14-dniowego cyklu przed podaniem fluorouracylu 400 mg/m² w postaci dożyłnej dawki bolusowej, a później 600 mg/m² we wlewie w ciągu 22 godzin w 1 i 2 dniu, w 14-dniowych cyklach.</p>	<p>Panitumumab [PAN]: dożylnie co 2 tygodnie przez 1 godzinę w dawce 6 mg/kg masy ciała pierwszego wlewu mogły trwać 30 minut, jeśli było to akceptowalne przez pacjenta.</p>
Modyfikacje dawek	<p>W próbach <i>OPUS</i>^{^^} i <i>PRIME</i> leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieoczekiwanej toksyczności. Dodatkowo w próbie <i>OPUS</i> w przypadku wystąpienia nieoczekiwanej toksyczności lub nietolerancji FU/LV, oksaliplatyny bądź cetuksymabu, u pacjenta wstrzymywano terapię lekiem odpowiedzialnym za te zdarzenia, ale chory mógł kontynuować terapię pozostałymi lekami.</p> <p>W badaniu <i>TAILOR</i> w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w grupie otrzymującej cetuksymab+FOLFOX-4 szybkość wlewu cetuksymabu zmniejszono o 50% w przypadku pojawienia się pierwszego zdarzenia związanego z wlewem (IRR, z ang. <i>infusion-related reaction</i>) 1 stopnia nasilenia oraz przerywano wlew w przypadku wystąpienia IRR 2 stopnia (wlew można było wznowić z połową szybkości w przypadku zmniejszenia się IRR do 1 stopnia lub całkowitego jej ustąpienia). Leczenie cetuksymabem mogło zostać przerwane na okres do 14 dni w przypadku wystąpienia reakcji skórnej ≥ 3 stopnia nasilenia. Nawrót ciężkich reakcji skórnych nie wykluczał wznowienia leczenia cetuksymabem, jednakże dozwolone dawki były zmniejszone do 200 lub 150 mg/m². Jeśli było to konieczne, dawkę bolusową fluorouracylu zmniejszono z 400 do 300 mg/m² na dzień, a dawkę wlewu ciągłego z 600 do 500 mg/m² na dzień, natomiast dawkę oksaliplatyny zredukowano z 85 do 75 mg/m². Redukcja dawki leukoworyny nie była dozwolona. U pacjentów całkowicie przerywano terapię CET, jeżeli zostały pominięte > 2 kolejne jego wlewy.</p>		

[^] w próbie *PRIME* zaznaczono, że stosowano leukoworynę w dawce 200 mg/m² lub jej równoważnik;

^{^^} w publikacji *Bokemeyer 2009* podano także, że redukcje i opóźnienie podania dawki cetuksymabu były spowodowane głównie przez zdarzenia skórne, natomiast opóźnienie dawkowania chemioterapii przez zdarzenia hematologiczne, żołądkowo-jelitowe lub neurologiczne;

¹ w badaniu *TAILOR* w niektórych ośrodkach modyfikowano sposób podania fluorouracylu: zgodnie z lokalną praktyką kliniczną, fluorouracyl podawano jako pojedynczy, 44-godzinny ciągły wlew 1200 mg/m² (dwa bolusy dożylnie 400 mg/m² były podawane zgodnie z protokołem) – ponieważ łączna dawka fluorouracylu oraz łączny czas wlewu był niezmienny uznano to za akceptowalną modyfikację schematu FOLFOX-4.

Odnaleziono również informacje, jakie leczenie stosowano po zakończeniu leczenia ocenianego w próbach. W badaniu *OPUS* (*Bokemeyer 2011*) wśród nich znalazły się terapie m.in. ukierunkowane na receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) i/lub czynnika wzrostu śródbłotka naczyniowego (VEGF), cetuksymabem, bewacyzumabem, irynotekaniem, oksaliplatyną, kapecytabiną czy 5-FU/FA. W badaniu *TAILOR* nie wyszczególniono dokładnie rodzaju terapii otrzymywanej po progresji choroby, ale podano że chemioterapię po progresji otrzymało 42,5% chorych z grupy CET+FOLFOX oraz 46,0% z grupy FOLFOX, natomiast odpowiednio 1,6% oraz 15% chorych z tych grup otrzymało po progresji leczenie anti-EGFR kolejnej linii. Z kolei w badaniu *PRIME* u chorych wdrożono terapie przeciwciałami monoklonalnymi przeciw EGFR oraz chemioterapię.

5.4 Skuteczność kliniczna

W celu porównania skuteczności cetuksymabu i panitumumabu skojarzonych z chemioterapią FOLFOX z efektywnością samej chemioterapii wybrano najbardziej istotne punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS) oraz obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR). Definicje tych punktów końcowych w poszczególnych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Podsumowanie definicji ocenianych punktów końcowych w badaniach uwzględnionych w analizie.

Punkt końcowy	Definicja		
	<i>OPUS</i>	<i>TAILOR</i>	<i>PRIME</i>
PFS	Czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	Czas od randomizacji do progresji choroby potwierdzonej w obrazie radiologicznym lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 90 dni od ostatniej oceny nowotworu (lub od randomizacji - którekolwiek było późniejsze) W ramach analizy wrażliwości oceniono również PFS zdefiniowane jako czas od randomizacji do progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	Czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
OS	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
ORR	Odsetek chorych uzyskujących całkowitą lub częściową odpowiedź kliniczną (według zmodyfikowanych kryteriów WHO)	Odsetek chorych uzyskujących całkowitą lub częściową odpowiedź kliniczną (według kryteriów RECIST 1.0)	Odsetek chorych uzyskujących całkowitą lub częściową odpowiedź kliniczną (według zmodyfikowanych kryteriów RECIST)

Ogółem, przedstawione definicje były zgodne między analizowanymi badaniami. Przeżycie całkowite w każdej próbie zdefiniowano jako czas od randomizacji do odnotowania zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, natomiast obiektywną odpowiedź na leczenie – jako odsetek chorych uzyskujących całkowitą lub częściową odpowiedź. Z kolei przeżycie wolne od progresji choroby definiowano najczęściej jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – jedynie w próbie *TAILOR* główną ocenę oparto na nieco zawężonej definicji tego punktu końcowego, w której uwzględniano jedynie zgony występujące w czasie do 90 dni od ostatniej dostępnej oceny nowotworu, niemniej jednak podano również wynik dla bardziej ogólnej definicji (w ramach analizy wrażliwości). W badaniach zastosowano również nieco inne kryteria odpowiedzi, co mogło wpływać na uzyskane wyniki – w przypadku próby *OPUS*, odpowiedź definiowano według zmodyfikowanych kryteriów WHO, w próbie *TAI-*

LOR według kryteriów RECIST w wersji 1.0, natomiast w próbie *PRIME* ocenę odpowiedzi oparto na zmodyfikowanych kryteriach RECIST.

Wyniki analizowanych badań przedstawiono w podziale na podgrupy wyróżnione względem statusu genów RAS oraz BRAF: pacjentów bez mutacji genu RAS (RASwt) oraz pacjentów bez mutacji genów RAS oraz BRAF (RAS/BRAFwt), a więc populacji zgodnych z docelową populacją niniejszej analizy; dodatkowo przedstawiono też wyniki badania *OPUS* dla nieco szerszych populacji: pacjentów bez mutacji genu KRAS (KRASwt) oraz pacjentów bez mutacji genów KRAS oraz BRAF (KRAS/BRAFwt). Przedstawiono dane (w miarę dostępności) dla porównania CET+FOLFOX vs FOLFOX (badania *OPUS* i *TAILOR*), oraz dla porównania PAN+FOLFOX vs FOLFOX (badanie *PRIME*). Gdy było to możliwe, metaanalizowano wyniki badań *OPUS* i *TAILOR*. Wszystkie uzyskane dane oraz obliczenia zamieszczono w rozdziałach poniżej.

5.4.1 Populacja RASwt

Dane dla tej populacji w badaniu *OPUS* pochodziły z publikacji *Bokemeyer 2015*, natomiast dane po stronie badania *TAILOR* pochodziły z publikacji *Qin 2018* oraz doniesienia *Qin 2018a*. Po stronie badania *PRIME*, dane pochodziły z publikacji *Douillard 2013* oraz *Douillard 2015*.

5.4.1.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W tabeli poniżej przedstawiono dane odnośnie analizy PFS wśród chorych bez mutacji genu RAS w poszczególnych badaniach. Dane dla próby *OPUS* uzyskano z publikacji *Bokemeyer 2015*, natomiast dane dla próby *TAILOR* z publikacji *Qin 2018* oraz doniesienia konferencyjnego *Qin 2018a* (PFS w ocenie badaczy). W przypadku badania *PRIME* przedstawiono dane z publikacji *Douillard 2013*. W badaniu *TAILOR* przedstawiono wyniki zarówno dla analizy głównej, w której PFS definiowano nieco bardziej restrykcyjnie niż w pozostałych badaniach (progresja lub zgon w ciągu 90 dni od ostatniej oceny), jak również dla analizy wrażliwości, gdzie definicja punktu końcowego odpowiadała definicji w pozostałych badaniach (progresja lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny).

Tabela 10. Przeżycie wolne od progresji choroby, populacja RASwt, badania *OPUS*, *TAILOR* oraz *PRIME*.

Badanie	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	HR (95% CI), p
CET+FOLFOX vs FOLFOX			
<i>OPUS</i>	38 vs 49	12,0 (5,8; NO) vs 5,8 (4,7; 7,9)	0,53 (0,27; 1,04), p = 0,0615
<i>TAILOR</i> (analiza główna)	193 vs 200	9,2 (7,7; 9,4) vs 7,4 (5,6; 7,9)	0,69 (0,54; 0,89), p = 0,004

Badanie	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	HR (95% CI), p
<i>TAILOR</i> (analiza wrażliwości)	193 vs 200	8,7 (bd.) vs 5,6 (bd.)	0,56 (0,45; 0,70), p < 0,001
<i>TAILOR</i> (analiza badaczy)	193 vs 200	9,2 (8,8; 10,9) vs 7,4 (5,8; 7,5)	0,629 (0,498; 0,794), p < 0,001
Metaanaliza, analiza główna (model fixed, heterogeniczność p = 0,4721)	-	-	0,67 (0,53; 0,84), p = 0,0007
Metaanaliza, uwzględnienie wyników analizy wrażliwości w badaniu <i>TAILOR</i> (model fixed, heterogeniczność p = 0,8791)	-	-	0,56 (0,45; 0,69), p < 0,0001
Metaanaliza, uwzględnienie wyników oceny badaczy w badaniu <i>TAILOR</i> (model fixed, heterogeniczność p = 0,6380)	-	-	0,62 (0,50; 0,77), p < 0,0001
PAN+FOLFOX vs FOLFOX			
<i>PRIME</i>	259 vs 253	10,1 (9,3; 12,0) vs 7,9 (7,2; 9,3)	0,72 (0,58; 0,90), p = 0,004

Wśród populacji chorych bez mutacji genu RAS, w badaniu *OPUS* nie wykazano istotnych różnic pomiędzy analizowaną grupą leczoną terapią skojarzoną CET+FOLFOX a grupą kontrolną, w której stosowano samą chemioterapię, choć liczbowo wynik wskazywał na mniejsze ryzyko progresji lub zgonu wśród pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną: HR = 0,53 (95% CI: 0,27; 1,04), p = 0,0615 – brak istotności mógł wynikać z mało licznej podgrupy chorych z niezmutowanym genem RAS w tym badaniu (38 vs 49 pacjentów). W próbie *TAILOR* oceniono większą grupę chorych bez mutacji w genie RAS (193 vs 200, CET+FOLFOX vs FOLFOX) i w badaniu tym stwierdzono istotnie mniejszej ryzyko progresji choroby lub zgonu, zarówno w ramach węższej definicji PFS: HR = 0,69 (95% CI: 0,54; 0,89), p = 0,004 jak i szerszej definicji: 0,56 (95% CI: 0,45; 0,70), p < 0,0001. Metaanaliza danych obu badań potwierdziła te obserwacje, wskazując na istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu podczas terapii CET+FOLFOX vs FOLFOX: HR = 0,67 (95% CI: 0,53; 0,84), p = 0,0007 w przypadku uwzględnienia z badania *TAILOR* wyników analizy głównej, HR = 0,56 (95% CI: 0,45; 0,69), p < 0,0001 przy uwzględnieniu wyników analizy wrażliwości badania *TAILOR*, oraz gdy w obliczeniach uwzględniono ocenę PFS wykonaną przez badaczy badania *TAILOR*: HR = 0,62 (95% CI: 0,50; 0,77), p < 0,0001.

Podobnie, panitumumab skojarzony z chemioterapią FOLFOX w istotny sposób zmniejszył ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu w porównaniu do samej chemioterapii: HR = 0,72 (95% CI: 0,58; 0,90), p = 0,004.

5.4.1.2 Przeżycie całkowite (OS)

Podobnie jak w przypadku PFS, informacje odnośnie analizy przeżycia całkowitego w badaniu *OPUS* pochodziły z publikacji *Bokemeyer 2015*, w badaniu *TAILOR* z publikacji *Qin 2018* oraz z doniesienia *Qin 2018a* (uaktualniona ocena przeżycia, wykonana po uzyskaniu 84% oczekiwanej liczby zgonów), natomiast w badaniu *PRIME* – z publikacji *Douillard 2013*. W przypadku badania *PRIME*, oprócz głównej analizy (wykonanej z odcięciem danych 29 sierpnia 2009 roku) przedstawiono również dodatkowy wynik eksploracyjnej, uaktualnionej analizy OS, wykonanej z odcięciem danych 24 stycznia 2013 roku. Dane z analizowanych badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przeżycie całkowite, populacja RASwt, badania *OPUS*, *TAILOR* oraz *PRIME*.

Badanie	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	HR (95% CI), p
CET+FOLFOX vs FOLFOX			
<i>OPUS</i>	38 vs 49	19,8 (16,6; 25,4) vs 17,8 (13,8; 23,9)	0,94 (0,56; 1,56), p = 0,80
<i>TAILOR</i>	193 vs 200	20,7 (15,9; 22,1) vs 17,8 (14,9; 19,6)	0,76 (0,61; 0,96), p = 0,02
<i>TAILOR</i> (analiza uaktualniona)	193 vs 200	20,8 (16,3; 23,5) vs 16,5 (14,8; 19,5)	0,763 (0,614; 0,949), p = 0,015
Metaanaliza (model fixed, heterogeniczność p = 0,4571)	-	-	0,79 (0,64; 0,97), p = 0,0235
Metaanaliza, analiza uaktualniona (model fixed, heterogeniczność p = 0,4626)	-	-	0,79 (0,64; 0,96); p = 0,0196
PAN+FOLFOX vs FOLFOX			
<i>PRIME</i> , analiza główna	259 vs 253	26,0 (21,7; 30,4) vs 20,2 (17,7; 23,1)	0,78 (0,62; 0,99), p = 0,043
<i>PRIME</i> , analiza uaktualniona (eksploracyjna)	259 vs 253	25,8 (21,7; 29,7) vs 20,2 (17,6; 23,6)	0,77 (0,64; 0,94), p = 0,009

Ryzyko zgonu nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami badania *OPUS*, co mogło wynikać ze stosunkowo małej liczebności podgrupy chorych z niezmutowanym genem RAS w tym badaniu: HR = 0,94 (95% CI: 0,56; 1,56), p = 0,80. Z kolei w badaniu *TAILOR* odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu terapii skojarzonej CET+FOLFOX, w porównaniu do samej chemioterapii FOLFOX: HR = 0,76 (95% CI: 0,61; 0,96), p = 0,02 w analizie podstawowej oraz HR = 0,763 (95% CI: 0,614; 0,949), p = 0,015 w analizie uaktualnionej. Przeprowadzona metaanaliza również wskazywała na korzystny wpływ terapii skojarzonej na przeżycie pacjentów: HR = 0,79 (95% CI: 0,64; 0,97),

$p = 0,0235$ przy wykorzystaniu wyników analizy podstawowej z badania *TAILOR*, oraz $HR = 0,79$ (95% CI: 0,64; 0,96), $p = 0,0196$ po uwzględnieniu uaktualnionych wyników tego badania.

W głównej analizie dla populacji RASwt badania *PRIME* odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu panitumumab skojarzonego z chemioterapią FOLFOX, w porównaniu do samej chemioterapii: $HR = 0,78$ (95% CI: 0,62; 0,99), $p = 0,043$. Podobny wynik uzyskano w uaktualnionej analizie przeżycia: $HR = 0,77$ (95% CI: 0,64; 0,94), $p = 0,009$.

5.4.1.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

W tabeli poniżej podsumowano informacje odnośnie liczby oraz odsetka chorych uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie w badaniach *OPUS*, *TAILOR* oraz *PRIME*. Dane dla badania *OPUS* pochodziły z publikacji *Bokemeyer 2015*, natomiast dane dla badania *TAILOR* zaczerpnięto z publikacji *Qin 2018* oraz doniesienia konferencyjnego *Qin 2018a*. Informacje o obiektywnej odpowiedzi na leczenie w podgrupie chorych z brakiem mutacji genu RAS w badaniu *PRIME* odnaleziono w publikacji *Douillard 2015*.

Tabela 12. Obiektywna odpowiedź na leczenie, populacja RASwt, badania *OPUS*, *TAILOR* oraz *PRIME*.

Badanie	n/N	% (95% CI)	OR (95% CI), p	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
CET+FOLFOX vs FOLFOX					
<i>OPUS</i>	22*/38 vs 14*/49	58% (41%; 74%) vs 29% (17%; 43%)	3,33 (1,36; 8,17), p = 0,0084	2,03 (1,21; 3,41) p = 0,0077	0,29 (0,09; 0,49) NNT = 4 (3; 11) p = 0,0044
<i>TAILOR</i>	118*/193 vs 79*/200	61,1% (bd.) vs 39,5% (bd.)	2,41 (1,61; 3,61), p < 0,001	1,55 (1,26; 1,90) p < 0,0001	0,22 (0,12; 0,31) NNT = 5 (4; 9) p < 0,0001
<i>TAILOR</i> (ocena badaczy)	128*/193 vs 81*/200	66,3% (59,2%; 72,9%) vs 40,5% (33,6%; 47,7%)	2,893 (1,918; 4,363), p < 0,001	1,64 (1,35; 1,99) p < 0,0001	0,26 (0,16; 0,35) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001
Metaanaliza	-	-	2,55 (1,77; 3,68)^, p < 0,0001 (model fixed, heterogeniczność p = 0,5192)	1,61 (1,33; 1,95), p < 0,0001 model fixed, heterogeniczność p = 0,3436	0,23 (0,14; 0,32) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
Metaanaliza (uwzględnienie danych w ocenie badaczy z badania <i>TAILOR</i>)	-	-	2,96 (2,04; 4,31)^, p < 0,0001 (model fixed, heterogeniczność p = 0,7798)	1,69 (1,41; 2,03), p < 0,0001 model fixed, heterogeniczność p = 0,4508	0,26 (0,18; 0,35) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001

Badanie	n/N	% (95% CI)	OR (95% CI), p	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
PAN+FOLFOX vs FOLFOX					
<i>PRIME</i>	150/248 vs 115/246	60% (bd.) vs 47% (bd.)	1,74 (1,22; 2,49), p = 0,0023*	1,29 (1,09; 1,53), p = 0,0025	0,14 (0,05; 0,22) NNT = 8 (5; 20) p = 0,002

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

^ obliczenia wykonano wykorzystując metodę odwrotnych wariancji i OR podane przez autorów poszczególnych badań.

Zarówno w badaniu *OPUS*, jak i w próbie *TAILOR* odnotowano znamienne wyższy odsetek chorych uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie wśród pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną CET+FOLFOX, w porównaniu z samą chemioterapią FOLFOX: odpowiednio 58% vs 29% ($p = 0,0084$) oraz 61,1% vs 39,5% ($p < 0,001$). Wynik metaanalizy obu tych badań również wskazywał na istotne zwiększenie szansy uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie podczas terapii CET+FOLFOX w porównaniu z samą chemioterapią: OR = 2,55 (95% CI: 1,77; 3,68), $p < 0,0001$ w ocenie głównej, oraz OR = 2,96 (95% CI: 2,04; 4,31), $p < 0,0001$, gdy z badania *TAILOR* wykorzystano dane dla odpowiedzi ocenianej przez badaczy (zamiast centralnej komisji). W badaniu *PRIME* również istotnie częściej stwierdzano odpowiedź obiektywną na leczenie po zastosowaniu terapii skojarzonej panitumumabu i chemioterapii FOLFOX w porównaniu do samej chemioterapii: 60% vs 47%, OR = 1,74 (95%CI: 1,22; 2,49), $p = 0,0023$ (obliczenia autorów raportu).

W badaniu *OPUS* (publikacja *Bokemeyer 2015*) przedstawiono dodatkowo informacje o liczbie pacjentów uzyskujących określony rodzaj odpowiedzi, stabilizację choroby lub u których wystąpiła progresja – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie, populacja RASwt, badanie *OPUS* (*Bokemeyer 2015*).

Odpowiedź na leczenie	CET+FOLFOX, n/N (%*)	FOLFOX, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Całkowita odpowiedź	2/38 (5,3%)	0/49 (0,0%)	6,41 (0,32; 129,70) p = 0,2260	0,05 (-0,03; 0,13) p = 0,2066
Częściowa odpowiedź	20/38 (52,6%)	14/49 (28,6%)	1,84 (1,08; 3,15) p = 0,0254	0,24 (0,04; 0,44) NNT = 5 (3; 27) p = 0,0202
Choroba stabilna	10/38 (26,3%)	21/49 (42,9%)	0,61 (0,33; 1,14) p = 0,1247	-0,17 (-0,36; 0,03) p = 0,0998
Progresja choroby	4/38 (10,5%)	8/49 (16,3%)	0,64 (0,21; 1,98) p = 0,4436	-0,06 (-0,20; 0,08) p = 0,4241
Brak możliwości oceny	2/38 (5,3%)	6/49 (12,2%)	0,43 (0,09; 2,01) p = 0,2835	-0,07 (-0,19; 0,05) p = 0,2383

Odpowiedź na leczenie	CET+FOLFOX, n/N (%*)	FOLFOX, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Kontrola choroby [^]	32*/38 (84,2%)	35/49 (71,4%)	1,18 (0,94; 1,48) p = 0,1503	0,13 (-0,04; 0,30) p = 0,1443

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] suma odpowiedzi całkowitej, częściowej oraz choroby stabilnej.

W większości przypadków, chorzy otrzymujący CET+FOLFOX uzyskiwali częściową odpowiedź na leczenie (52,6% vs 28,6%) i prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi było prawie dwukrotnie wyższe w stosunku do grupy otrzymującej samą chemioterapię FOLFOX: RR = 1,84 (95% CI: 1,08; 3,15), p = 0,0254, NNT = 5 (95% CI: 3; 27). U około 5% chorych z grupy CET+FOLFOX oraz u około 12% chorych z grupy FOLFOX, nie udało się ocenić odpowiedzi na leczenie.

5.4.2 Populacja KRASwt

Dane dla badania *OPUS* pochodziły z publikacji *Bokemeyer 2011* (w publikacji tej przedstawiono późniejszą ocenę w stosunku do danych przedstawionych w publikacji *Bokemeyer 2009*, i populacja KRASwt opisana w publikacji *Bokemeyer 2011* była liczniejsza niż we wcześniejszych analizach, z uwagi na przeprowadzenie dodatkowej oceny genotypu pacjentów na podstawie dostępnych próbek guza), natomiast dla badania *PRIME* – z publikacji *Douillard 2014*. W badaniu *TAILOR* nie odnaleziono informacji dla takiej podgrupy chorych.

5.4.2.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W tabeli poniżej przedstawiono informacje odnośnie przeżycia wolnego od progresji choroby, ocenianego wśród pacjentów z niezmutowanym genem KRAS (KRASwt).

Tabela 14. Przeżycie wolne od progresji choroby, populacja KRASwt, badania *OPUS* i *PRIME*.

Badanie	N	mediana [miesiące]	HR (95% CI), p
CET+FOLFOX vs FOLFOX			
<i>OPUS</i>	82 vs 97	8,3 (7,2; 12,0) vs 7,2 (5,6; 7,4)	0,567 (0,375; 0,856), p = 0,0064
PAN+FOLFOX vs FOLFOX			
<i>PRIME</i>	325 vs 221	10,0 (9,3; 11,4) vs 8,6 (7,5; 9,5)	0,80 (0,67; 0,95), p = 0,01

Cetuksymab skojarzony z chemioterapią FOLFOX zmniejszał znamienne ryzyko progresji lub zgonu (o około 43%) w porównaniu do samej chemioterapii: HR = 0,567 (95% CI: 0,375; 0,856), p = 0,0064. Podobnie, istotny efekt zaobserwowano również w przypadku skojarzenia panitumumabu z chemioterapią FOLFOX – terapia skojarzona zmniejszała istotnie ryzyko progresji lub zgonu w porównaniu do

chemioterapii, ale wielkość efektu była trochę mniejsza niż ta obserwowana w przypadku cetuksymabu: HR = 0,80 (95% CI: 0,67; 0,95), p = 0,01.

W badaniu *OPUS* (publikacja *Bokemeyer 2011*) przedstawiono dodatkowo informacje o odsetku 3, 6, 9 miesięcznego oraz rocznego PFS w populacji chorych z genem KRAS typu dzikiego – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 15. Częstości PFS w danym punkcie czasowym, populacja KRASwt, badanie *OPUS*.

Punkt czasowy	CET+FOLFOX (N = 82) % PFS (95% CI)	FOLFOX (N = 97) % PFS (95% CI)
3 miesiące	91% (85%; 97%)	81% (73%; 89%)
6 miesięcy	66% (54%; 77%)	55% (44%; 65%)
9 miesięcy	49% (36%; 61%)	29% (18%; 40%)
12 miesięcy	31% (14%; 48%)	11% (1%; 21%)

5.4.2.2 Przeżycie całkowite (OS)

Dane odnośnie przeżycia całkowitego w populacji chorych z genem KRAS typu dzikiego dla badania *OPUS* odnaleziono w publikacji *Bokemeyer 2011*, natomiast dla badania *PRIME* – z publikacji *Douillard 2014*. Nie odnaleziono informacji odnośnie przeżycia całkowitego pacjentów z genem KRASwt w badaniu *TAILOR*. Uzyskane dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Przeżycie całkowite, populacja KRASwt, badania *OPUS* i *PRIME*.

Badanie	N	mediana [miesiące]	HR (95% CI), p
CET+FOLFOX vs FOLFOX			
<i>OPUS</i>	82 vs 97	22,8 (19,3; 25,9) vs 18,5 (16,4; 22,6)	0,855 (0,599; 1,219), p = 0,39
PAN+FOLFOX vs FOLFOX			
<i>PRIME</i>	325 vs 221	23,9 (20,3; 27,7) vs 19,7 (17,6; 22,7)	0,88 (0,73; 1,06), p = 0,17
<i>PRIME</i> , uaktualniona ocena [^]	bd.	bd.	0,83 (0,70; 0,98); p = 0,03

[^] dodatkowa, eksploracyjna analiza wykonana po uzyskaniu > 82% zdarzeń OS.

Wśród chorych z KRASwt ocenianych w badaniu *OPUS*, nie stwierdzono istotnych różnic w przeżyciu osób podczas terapii cetuksymabem i chemioterapią FOLFOX, a samą chemioterapią: HR = 0,855 (95% CI: 0,599; 1,219), p = 0,39. Podobnie, w badaniu *PRIME* nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupami leczonymi PAN+FOLFOX oraz samą chemioterapią FOLFOX w ocenie OS: HR = 0,88 (95%

CI: 0,73; 1,06), $p = 0,17$ – jedynie w dodatkowej, eksploracyjnej analizie odnotowano istotny wynik wskazujący na korzyść panitumumabu: HR = 0,83 (95% CI: 0,70; 0,98), $p = 0,03$.

W badaniu *OPUS* (publikacja *Bokemeyer 2011*) przedstawiono dodatkowo informacje o odsetku 3, 6, 9 miesięcznego oraz rocznego przeżycia w populacji chorych z genem KRAS typu dzikiego – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Częstości OS w danym punkcie czasowym, populacja KRASwt, badanie *OPUS*.

Punkt czasowy	CET+FOLFOX (N = 82) % OS (95% CI)	FOLFOX (N = 97) % OS (95% CI)
3 miesiące	95% (90%; 100%)	95% (90%; 99%)
6 miesięcy	93% (87%; 98%)	88% (81%; 94%)
9 miesięcy	77% (68%; 86%)	73% (64%; 82%)
12 miesięcy	47% (36%; 58%)	33% (23%; 43%)

5.4.2.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

W tabeli poniżej podsumowano dane odnośnie liczby oraz odsetka chorych w populacji z KRASwt, uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie. W przypadku badania *TAILOR* nie odnaleziono informacji odnośnie odpowiedzi na leczenie w podgrupie chorych z genem KRAS typu dzikiego, natomiast dla badania *OPUS* takie dane przedstawiono w publikacji *Bokemeyer 2011*. Z kolei, informacje odnośnie opisywanego punktu końcowego dla badania *PRIME* odnaleziono w publikacji *Douillard 2014*.

Tabela 18. Obiektywna odpowiedź na leczenie, populacja KRASwt, badania *OPUS* i *PRIME*.

Badanie	n/N	% (95% CI)	OR (95% CI), p	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
CET+FOLFOX vs FOLFOX					
<i>OPUS</i>	47*/82 vs 33*/97	57% (46%; 68%) vs 34% (25%; 44%)	2,551 (1,380; 4,717), p = 0,0027	1,68 (1,21; 2,35) p = 0,0022	0,23 (0,09; 0,38) NNT= 5 (3; 12) p = 0,0014
PAN+FOLFOX vs FOLFOX					
<i>PRIME</i>	181/317 vs 154/324	57% (51,5%; 62,6%) vs 48% (42,0%; 53,1%)	1,47 (1,07; 2,04), p = 0,02	1,20 (1,04; 1,39) p = 0,0158	0,10 (0,02; 0,17) NNT = 11 (6; 54) p = 0,0149

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *OPUS* odnotowano większy odsetek chorych uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie podczas terapii skojarzonej CET+FOLFOX, w porównaniu do terapii samym schematem FOLFOX: 57% vs 34%, OR = 2,551 (95% CI: 1,380; 4,717), $p = 0,0027$. Podobny efekt zaobserwowano w badaniu *PRIME* – panitumumab skojarzony z chemioterapią FOLFOX istotnie zwiększał odsetek osób uzyskują-

cych obiektywną odpowiedź na leczenie, w porównaniu do grupy otrzymującej samą chemioterapię: 57% vs 48%, OR = 1,47 (95% CI: 1,07; 2,04), p = 0,02.

W badaniu *OPUS* (publikacja *Bokemeyer 2011*) przedstawiono dodatkowo informacje o liczbie pacjentów uzyskujących określony rodzaj odpowiedzi, stabilizację choroby lub u których wystąpiła progresja – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie, populacja KRASwt, badanie *OPUS* (*Boke-meyer 2015*).

Odpowiedź na leczenie	CET+FOLFOX, n/N (%*)	FOLFOX, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Całkowita odpowiedź	3/82 (3,7%)	1/97 (1,0%)	3,55 (0,38; 33,47) p = 0,2686	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2560
Częściowa odpowiedź	44/82 (53,7%)	32/97 (33,0%)	1,63 (1,15; 2,30) p = 0,0061	0,21 (0,06; 0,35) NNT = 5 (3; 16) p = 0,0046
Choroba stabilna	24/82 (29,3%)	42/97 (43,3%)	0,68 (0,45; 1,01) p = 0,0589	-0,14 (-0,28; 0,00) p = 0,0485
Progresja choroby	5/82 (6,1%)	15/97 (15,5%)	0,39 (0,15; 1,04) p = 0,0597	-0,09 (-0,18; -0,01) p = 0,0384
Brak możliwości oceny	6/82 (7,3%)	7/97 (7,2%)	1,01 (0,35; 2,90) p = 0,9794	0,00 (-0,08; 0,08) p = 0,9794
Kontrola choroby [^] , % (95% CI)	71*/82 87% (77%; 93%)	75*/97 77% (68%; 85)	1,12 (0,98; 1,28) p = 0,1064	0,09 (-0,02; 0,20) p = 0,1027

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] suma odpowiedzi całkowitej, częściowej oraz choroby stabilnej.

Chorzy leczeni CET+FOLFOX istotnie częściej uzyskiwali częściową odpowiedź na leczenie (53,7% vs 33,0%) w porównaniu do chemioterapii FOLFOX, RR = 1,63 (95% CI: 1,15; 2,30), NNT = 5 (95% CI: 3; 16), p = 0,0046. Odsetki chorych z brakiem możliwości oceny odpowiedzi były podobne w obu grupach i wyniosły około 7%.

5.4.3 Populacja RAS/BRAFwt

Dane dla tej populacji w badaniu *OPUS* pochodziły z publikacji *Bokemeyer 2015* (*Bokemeyer 2011* dla wyników podgrupy KRAS/BRAFwt), natomiast dane po stronie badania *TAILOR* pochodziły z publikacji *Qin 2018*. Po stronie badania *PRIME*, dane pochodziły z publikacji *Douillard 2013* oraz doniesienia *Oliner 2013*.

5.4.3.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Informacje odnośnie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w podgrupie chorych z niezmutowanymi genami RAS oraz BRAF odnaleziono w badaniach *OPUS* (publikacja *Bokemeyer 2015*), *TAILOR* (publikacja *Qin 2018*) oraz *PRIME* (publikacja *Douillard 2013*). Informacje uzyskane z opisywanych badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 20. Przeżycie wolne od progresji choroby, populacja RAS/BRAFwt, badania *OPUS*, *TAILOR* oraz *PRIME*.

Badanie	N	mediana [miesiące]	HR (95% CI), p
CET+FOLFOX vs FOLFOX			
<i>OPUS</i>	34 vs 45	12,0 (7,7; NR) vs 5,8 (4,7; 9,2)	0,51 (0,25; 1,05), p = 0,0640
<i>TAILOR</i>	bd.	9,3 (bd.) vs 7,5 (bd.)	0,60 (0,45; 0,79), bd.
Metaanaliza (model fixed, heterogeniczność p = 0,6794, I ² = 0,0%)	-	-	0,59 (0,45; 0,76), p = 0,0001
PAN+FOLFOX vs FOLFOX			
<i>PRIME</i>	228 vs 218	10,8 (9,4; 12,4) vs 9,2 (7,4; 9,6)	0,68 (0,54; 0,87), p = 0,002

W badaniu *OPUS* nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami, HR = 0,51 (95% CI: 0,25; 1,05), p = 0,0640, natomiast w próbie *TAILOR* wykazano korzystny efekt terapii skojarzonej (CET+FOLFOX) na wydłużenie przeżycia bez progresji choroby leczonych chorych, w porównaniu do terapii samą chemioterapią – ryzyko progresji lub zgonu było zmniejszone o 40% w grupie cetuksymabu, w porównaniu do kontroli: HR = 0,60 (95% CI: 0,45; 0,79). Metaanaliza danych z tych dwóch badań również wskazywała na istotny efekt (p < 0,0001) – ryzyko progresji lub zgonu było około 40% mniejsze po zastosowaniu terapii skojarzonej: HR = 0,59 (95% CI: 0,45; 0,76), p = 0,0001 (model *fixed*, p = 0,6794).

Również terapia skojarzona panitumumabu i chemioterapii FOLFOX istotnie poprawiała przeżycie wolne od progresji leczonych chorych – ryzyko progresji lub zgonu w tej grupie było o 32% niższe niż w grupie otrzymującej jedynie chemioterapię: 0,68 (95% CI: 0,54; 0,87), p = 0,002.

Dodatkowo, w badaniu *OPUS* (publikacja *Bokemeyer 2011*) przedstawiono również wyniki dla podgrupy KRAS/BRAFwt. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Przeżycie wolne od progresji choroby, populacja KRAS/BRAFwt, badanie *OPUS*.

Badanie	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	HR (95% CI), p
CET+FOLFOX vs FOLFOX			
<i>OPUS</i>	72 vs 92	8,3 (7,3; 12,7) vs 7,2 (5,6; 7,4)	0,556 (0,358; 0,864), p = 0,0083

W podgrupie KRAS/BRAFwt, ryzyko progresji choroby lub zgonu było niższe o około 44% w porównaniu do grupy FOLFOX w badaniu *OPUS*: HR = 0,556 (95% CI: 0,358; 0,864) i wynik ten był znamieny statystycznie p = 0,0083.

W badaniu *OPUS* (publikacja *Bokemeyer 2011*) przedstawiono dodatkowo informacje o odsetku 3, 6, 9 miesięcznego oraz rocznego PFS w populacji chorych z genem KRAS/BRAF typu dzikiego – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 22. Częstości PFS w danym punkcie czasowym, populacja KRAS/BRAFwt, badania *OPUS* i *PRIME*.

Punkt czasowy	CET+FOLFOX (N = 72) % PFS (95% CI)	FOLFOX (N = 92) % PFS (95% CI)
3 miesiące	93% (87%; 99%)	83% (75%; 91%)
6 miesięcy	65% (53%; 77%)	56% (45%; 67%)
9 miesięcy	50% (36%; 64%)	30% (19%; 42%)
12 miesięcy	36% (18%; 53%)	12% (2%; 23%)

5.4.3.2 Przeżycie całkowite (OS)

Informacje odnośnie przeżycia całkowitego wśród chorych z niezmutowanymi genami RAS oraz BRAF odnaleziono w dwóch badaniach – *OPUS* (publikacja *Bokemeyer 2015*) oraz *PRIME* (publikacja *Douillard 2013* oraz doniesienie *Oliner 2013*). W próbie *TAILOR* nie przedstawiono informacji odnośnie przeżycia całkowitego w takiej podgrupie chorych. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Przeżycie całkowite, populacja RAS/BRAFwt, badania *OPUS* i *PRIME*.

Badanie	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	HR (95% CI), p
CET+FOLFOX vs FOLFOX			
<i>OPUS</i>	34 vs 45	20,7 (18,3; 26,8) vs 18,5 (15,3; 24,0)	0,95 (0,55; 1,64), p = 0,86
PAN+FOLFOX vs FOLFOX			
<i>PRIME</i>	228 vs 218	28,3 (23,7; NO) vs 20,9 (18,4; 23,8)	0,74 (0,57; 0,96), p = 0,02
<i>PRIME</i> (uaktualniona ocena eksploracyjna, <i>Oliner 2013</i>)	228 vs 218	27,7 (23,8; 31,1) vs 20,9 (18,2; 24,6)	0,74 (0,60; 0,91), p = 0,004

W badaniu *OPUS* nie stwierdzono znamienych różnic w przeżyciu chorych otrzymujących terapię skojarzoną CET+FOLFOX oraz chorych leczonych samą chemioterapią: HR = 0,95 (95% CI: 0,55; 1,64), p = 0,86.

W badaniu *PRIME* ryzyko zgonu osób otrzymujących terapię PAN+FOLFOX było istotnie niższe niż chorych otrzymujących samą chemioterapię FOLFOX: HR = 0,74 (95% CI: 0,57; 0,96), p = 0,02.

W badaniu *OPUS* (publikacja *Bokemeyer 2011*) przedstawiono również wynik oceny przeżycia całkowitego w podgrupie chorych KRAS/BRAFwt. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 24. Przeżycie całkowite, populacja KRAS/BRAFwt, badania *OPUS*.

Badanie	N	mediana [miesiące]	HR (95% CI), p
CET+FOLFOX vs FOLFOX			
<i>OPUS</i>	72 vs 92	22,8 (19,3; 25,8) vs 19,5 (17,0; 23,8)	0,894 (0,615; 1,301), p = 0,56

Mediana przeżycia była liczbowo dłuższa w grupie cetuksymabu, w porównaniu do kontrolnej (22,8 vs 19,5 miesiąca), ale nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami: HR = 0,894 (95% CI: 0,615; 1,301), p = 0,56.

W badaniu *OPUS* (publikacja *Bokemeyer 2011*) przedstawiono dodatkowo informacje o odsetku 3, 6, 9 miesięcznego oraz rocznego przeżycia w populacji chorych z genem KRAS/BRAF typu dzikiego – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Częstości OS w danym punkcie czasowym, populacja KRAS/BRAFwt, badanie *OPUS*.

Punkt czasowy	CET+FOLFOX (N = 72) % OS (95% CI)	FOLFOX (N = 92) % OS (95% CI)
3 miesiące	96% (91%; 100%)	97% (93%; 100%)
6 miesięcy	93% (87%; 99%)	91% (85%; 97%)
9 miesięcy	80% (70%; 89%)	77% (68%; 85%)
12 miesięcy	46% (33%; 58%)	35% (25%; 45%)

5.4.3.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

Dane odnośnie odpowiedzi na leczenie wśród chorych z niezmutowanymi genami RAS oraz BRAF odnaleziono tylko w badaniu *OPUS* (publikacja *Bokemeyer 2015*). Dodatkowo, w publikacji *Bokemeyer 2011* przedstawiono informacje odnośnie ORR w podgrupie chorych z KRAS/BRAFwt. Informacje podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 26. Obiektywna odpowiedź na leczenie, populacja RAS/BRAFwt oraz KRAS/BRAFwt, badanie *OPUS*.

Badanie	n/N	% (95% CI)	OR (95% CI), p	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
CET+FOLFOX vs FOLFOX					
<i>OPUS</i> , populacja RAS/BRAFwt	21*/34 vs 14*/45	62% (44%; 78%) vs 31% (18%; 47%)	3,44 (1,34; 8,82), p = 0,0098	1,99 (1,19; 3,30) p = 0,0083	0,31 (0,09; 0,52) NNT = 4 (2; 11) p = 0,0046
<i>OPUS</i> , populacja KRAS/BRAFwt	43*/72 vs 33*/92	60% (48%; 71%) vs 36% (26%; 47%)	2,649 (1,390; 5,048), p = 0,0029	1,66 (1,19; 2,32) p = 0,0027	0,24 (0,09; 0,39) NNT = 5 (3; 12) p = 0,0018

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W populacji RAS/BRAFwt odsetek chorych uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie był istotnie wyższy wśród pacjentów otrzymujących terapię CET+FOLFOX, w porównaniu z chorymi otrzymującymi samą chemioterapię FOLFOX: 62% (95% CI: 44%; 78%) vs 31% (95% CI: 18%; 47%), OR = 3,44 (95% CI: 1,34; 8,82), p = 0,0098. Podobnie, w podgrupie chorych KRAS/BRAFwt również obserwowano istotne zwiększenie szansy uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie: 60% (95% CI: 48%; 71%) vs 36% (95% CI: 26%; 47%), OR = 2,649 (95% CI: 1,390; 5,048), p = 0,0029.

W badaniu *OPUS* przedstawiono dodatkowo informacje o liczbie pacjentów uzyskujących określony rodzaj odpowiedzi (również progresję lub stabilizację choroby) w populacji chorych z brakiem mutacji RAS/BRAF (publikacja *Bokemeyer 2015*) oraz z brakiem mutacji KRAS/BRAF (publikacja *Bokemeyer 2011*) – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 27. Poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie, populacja KRAS/BRAFwt oraz RAS/BRAFwt, badanie *OPUS* (*Bokemeyer 2015*).

Odpowiedź na leczenie	CET+FOLFOX, n/N (%*)	FOLFOX, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Populacja RAS/BRAFwt				
Całkowita odpowiedź	2/34 (5,9%)	0/45 (0,0%)	6,57 (0,33; 132,57) p = 0,2194	0,06 (-0,03; 0,15) p = 0,2023
Częściowa odpowiedź	19/34 (55,9%)	14/45 (31,1%)	1,80 (1,06; 3,04) p = 0,0295	0,25 (0,03; 0,46) NNT = 5 (3; 31) p = 0,0238
Choroba stabilna	8/34 (23,5%)	20/45 (44,4%)	0,53 (0,27; 1,05) p = 0,0702	-0,21 (-0,41; -0,01) p = 0,0440
Progresja choroby	3/34 (8,8%)	6/45 (13,3%)	0,66 (0,18; 2,46) p = 0,5375	-0,05 (-0,18; 0,09) p = 0,5209
Brak możliwości oceny	2/34 (5,9%)	5/45 (11,1%)	0,53 (0,11; 2,57) p = 0,4296	-0,05 (-0,17; 0,07) p = 0,3977
Kontrola choroby [^]	29*/34 (85,3%)	34*/45 (75,6%)	1,13 (0,91; 1,40)	0,10 (-0,08; 0,27)

Odpowiedź na leczenie	CET+FOLFOX, n/N (%*)	FOLFOX, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
			p = 0,2736	p = 0,2700
Populacja KRAS/BRAFwt				
Całkowita odpowiedź	3/72 (4,2%)	1/92 (1,1%)	3,83 (0,41; 36,08) p = 0,2401	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2346
Częściowa odpowiedź	40/72 (55,6%)	32/92 (34,8%)	1,60 (1,13; 2,26) p = 0,0083	0,21 (0,06; 0,36) NNT = 5 (3; 18) p = 0,0068
Choroba stabilna	20/72 (27,8%)	41/92 (44,6%)	0,62 (0,40; 0,96) p = 0,0338	-0,17 (-0,31; -0,02) NNH = 6 (4; 44) p = 0,0232
Progresja choroby	3/72 (4,2%)	13/92 (14,1%)	0,29 (0,09; 1,00) p = 0,0492	-0,10 (-0,18; -0,01) NNH = 11 (6; 68) p = 0,0213
Brak możliwości oceny	6/72 (8,3%)	5/92 (5,4%)	1,53 (0,49; 4,82) p = 0,4648	0,03 (-0,05; 0,11) p = 0,4714
Kontrola choroby [^] , % (95% CI)	63*/72 88% (78%; 94%)	74*/92 80% (71%; 88%)	1,09 (0,95; 1,24) p = 0,2159	0,07 (-0,04; 0,18) p = 0,2138

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] suma odpowiedzi całkowitej, częściowej oraz choroby stabilnej.

W populacji RAS/BRAFwt, w większości przypadków, chorzy otrzymujących CET+FOLFOX uzyskiwali częściową odpowiedź na leczenie (55,9% vs 31,1%) i prawdopodobieństwo uzyskania takiej odpowiedzi było istotnie wyższe (o 80%) do grupy otrzymującej samą chemioterapię FOLFOX: RR = 1,80 (95% CI: 1,06; 3,04), p = 0,0295, NNT = 5 (95% CI: 3; 31). U około 6% chorych z grupy CET+FOLFOX oraz u około 11% chorych z grupy FOLFOX, nie udało się ocenić odpowiedzi na leczenie.

Podobne wyniki obserwowano dla szerszej populacji KRAS/BRAFwt – chorzy leczeni CET+FOLFOX istotnie częściej uzyskiwali częściową odpowiedź na leczenie (55,6% vs 34,8%) w porównaniu do chemioterapii FOLFOX, RR = 1,60 (95% CI: 1,13; 2,26), NNT = 5 (95% CI: 3; 18), p = 0,0083.

5.5 Bezpieczeństwo

W analizie bezpieczeństwa przedstawiono zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniach dotyczących cetuksymabu (*OPUS* oraz *TAILOR*) oraz te zdarzenia z badania *PRIME* (ocena panitumumabu), które umożliwiłyby potencjalnie wykonanie porównania pośredniego. Zaplanowano porównanie w populacji chorych z genem RAS w typie dzikim (RASwt), a także w szerszej populacji, uwzględniającej szersze (i bardziej liczne) grupy z badań *OPUS* oraz *PRIME* – pacjentów z brakiem mutacji w genie KRAS. Z uwagi na fakt, że większość poszczególnych zdarzeń niepożądanych w podgrupie chorych

z brakiem mutacji genu RAS w badaniu *PRIME* nie została przedstawiona w dostępnych publikacjach, dane te zaczerpnięto z przeglądu systematycznego *Huxley 2017* (w opisie poszczególnych zdarzeń zaznaczono źródło danych) – w niektórych przypadkach przedstawiono zarówno dane pochodzące z publikacji dotyczących badania *PRIME*, jak i przeglądu *Huxley 2017*. Opisywane zdarzenia niepożądane pogrupowano, prezentując te, dla których dane były dostępne zarówno po stronie cetuksymabu, jak i panitumumabu w populacji RASwt oraz w szerszej populacji, a w dalszej kolejności – zdarzenia niepożądane z badań *OPUS* oraz *TAILOR*, nie mające odpowiednika w badaniu *PRIME*. Gdy dane odnośnie zdarzenia niepożądanego występowały zarówno w badaniu *OPUS*, jak i w próbie *TAILOR*, przeprowadzono metaanalizę ryzyka ich wystąpienia. W przypadku gdy opisywane badania prezentowały wyniki z kilku kolejnych punktów czasowych oceny, przedstawiono wyniki z najdłuższego raportowanego okresu obserwacji.

Ogółem, w porównaniu pośrednim zaplanowano porównanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych w ≥ 3 stopniu nasilenia, z uwagi na szczególne znaczenie kliniczne takich zdarzeń. Publikacje do badania *OPUS* oraz *PRIME* przedstawiały jedynie takie zdarzenia niepożądane (w praktyce raportowano w nich zdarzenia w 3 lub 4 stopniu nasilenia), natomiast w badaniu *TAILOR* przedstawiono zarówno zdarzenia niepożądane w ≥ 3 stopniu nasilenia (w próbie uwzględniano również zdarzenia 5 stopnia nasilenia), jak i zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia (które zebrano w osobnej tabeli).

5.5.1 Zdarzenia niepożądane w badaniach dotyczących cetuksymabu i panitumumabu, w populacji chorych RASwt

5.5.1.1 Jakiegokolwiek AEs

W poniższej tabeli zaprezentowane zostały dane dotyczące częstości występowania jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych w podgrupie chorych z genem RAS typu dzikiego (RASwt). Odnaleziono je dla prób *OPUS* i *PRIME*.

Tabela 28. Jakiegokolwiek AEs – populacja RASwt; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.

Badanie	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>OPUS</i> (Huxley 2017)	38	38 (100%)	49	49 (100%)	-	-

Badanie	PAN+FOLFOX		FOLFOX		PAN+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>PRIME</i> (Douillard 2013)	256	256 (100%)	250	248 (99%)	1,01 (0,99; 1,02) p = 0,2429	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2424
<i>PRIME</i> (Huxley 2017)	250	250 (100%)	249	247 (99%)	1,01 (0,99; 1,02) p = 0,2466	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2439

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych między PAN+FOLFOX, a FOLFOX. W przypadku porównania CET+FOLFOX vs FOLFOX, w obu analizowanych grupach jakiegokolwiek AEs wystąpiły u wszystkich pacjentów, nie można więc było oszacować różnic pomiędzy analizowanymi grupami (w związku z tym, zdarzenie to nie zostało uwzględnione w ocenie porównania pośredniego).

5.5.1.2 AEs ≥ 3 stopnia

We włączonych do analizy badaniach oceniano również częstość występowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia w badaniach *OPUS* i *PRIME* oraz ≥ 3 stopnia w badaniu *TAILOR*.

Tabela 29. AEs 3-4 stopnia – populacja RASwt; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.

Badanie	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>OPUS</i> (Bokemeyer 2015)	38	30 (79%)	49	31 (63%)	1,25 (0,95; 1,63) p = 0,1069	0,16 (-0,03; 0,34) p = 0,1005

Badanie	PAN+FOLFOX		FOLFOX		PAN+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>PRIME</i> (Huxley 2017)	250	212 (85%)	249	175 (70%)	1,21 (1,10; 1,33) p = 0,0001	0,15 (0,07; 0,22) NNH = 7 (5; 14) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *OPUS* w populacji RASwt zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia odnotowywano u 79% chorych w grupie CET+FOLFOX w porównaniu do 63% pacjentów z grupy FOLFOX – różnice te nie były istotne statystycznie, RR = 1,25 (95% CI: 0,95; 1,63), p = 0,1069. Należy zauważyć, że częstość występowania

AEs 3-4 stopnia była niższa wśród chorych stosujących CET+FOLFOX (79%) w porównaniu do PAN+FOLFOX (85%). W przypadku chorych RASwt leczonych PAN+FOLFOX w porównaniu do FOLFOX różnice w ryzyku wystąpienia tego punktu końcowego były znamienne na korzyść FOLFOX, RR = 1,21 (95% CI: 1,10; 1,33), NNH = 7 (95% CI: 5; 14), p = 0,0001.

5.5.1.3 SAEs

Dane dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w populacji chorych RASwt podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 30. SAEs – populacja RASwt; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.

Badanie	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>OPUS</i> (Huxley 2017)	38	15 (40%)	49	8 (16%)	2,42 (1,15; 5,10) p = 0,0204	0,23 (0,04; 0,42) NNH = 5 (3; 23) p = 0,0151
<i>TAILOR</i> (Qin 2018)	194	37* (19,1%)	199	26* (13,1%)	1,46 (0,92; 2,31) p = 0,1077	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,1042
Wynik metaanalizy (<i>fixed</i> ; p = 0,2592, I ² = 21,4%)					RR = 1,66 (95% CI: 1,13; 2,46), p = 0,0104	0,09 (0,02; 0,16) NNH = 12 (7; 45) p = 0,0091
Badanie	PAN+FOLFOX		FOLFOX		PAN+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>PRIME</i> (Douillard 2013)	256	110 (43%)	250	92 (37%)	1,17 (0,94; 1,45) p = 0,1581	0,06 (-0,02; 0,15) p = 0,1556
<i>PRIME</i> (Huxley 2017)	250	108 (43%)	249	92 (37%)	1,17 (0,94; 1,45) p = 0,1555	0,06 (-0,02; 0,15) p = 0,1533

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *OPUS* SAEs obserwowano istotnie częściej wśród pacjentów otrzymujących cetuksymab i chemioterapię FOLFOX, niż w grupie kontrolnej, 40% vs 16%, RR = 2,42 (95% CI: 1,15; 5,10), NNH = 5 (95% CI: 3, 23), p = 0,0204. Z kolei w badaniu *TAILOR* SAEs również były obserwowane liczbowo częściej w grupie cetuksymabu i chemioterapii, 19,1% vs 13,1%, ale różnice nie były znamienne statystycznie (p = 0,1077).

W wyniku metaanalizy danych z prób *OPUS* i *TAILOR* wykazano znamienne częstsze występowanie SAEs wśród pacjentów RASwt leczonych CET+FOLFOX w porównaniu do FOLFOX, RR = 1,66 (95% CI: 1,13; 2,46), p = 0,0104, NNH = 12 (95% CI: 7; 45) (metaanaliza przeprowadzona z zastosowaniem modelu *fixed*, p = 0,2592). W przypadku terapii PAN+FOLFOX nie odnotowano istotnych statystycznie

różnic w ryzyku wystąpienia SAEs w porównaniu do FOLFOX, częstość występowania była zbliżona do wartości obserwowanych w badaniu *OPUS*.

5.5.1.4 Neutropenia ≥ 3 stopnia

Informacje dotyczące częstości występowania neutropenii w nasileniu ≥ 3 stopnia w podgrupie chorych RASwt dostępne były dla wszystkich badań włączonych do analizy.

Tabela 31. Neutropenia ≥ 3 stopnia – populacja RASwt; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.

Badanie	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>OPUS</i> (Bokemeyer 2015)	38	12 (32%)	49	14 (29%)	1,11 (0,58; 2,10) p = 0,7608	0,03 (-0,16; 0,22) p = 0,7619
<i>TAILOR</i> (Qin 2018)	194	120 (61,9%)	199	86 (43,2%)	1,43 (1,18; 1,74) p = 0,0003	0,19 (0,09; 0,28) NNH = 6 (4; 12) p = 0,0002
Wynik metaanalizy (<i>fixed</i> ; p = 0,4488, I ² = 0,0%)					RR = 1,39 (1,15; 1,68), p = 0,0005	0,16 (0,07; 0,25) NNH = 7 (5; 14) p = 0,0004
Badanie	PAN+FOLFOX		FOLFOX		PAN+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>PRIME</i> (Huxley 2017)	250	103 (41%)	249	98 (39%)	1,05 (0,85; 1,30) p = 0,6749	0,02 (-0,07; 0,10) p = 0,6747

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *OPUS* odsetek chorych z neutropenią w 3 stopniu nasilenia lub wyższym nie różnił się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami CET+FOLFOX oraz FOLFOX: RR = 1,11 (95% CI: 0,58; 2,10), p = 0,7608. Z kolei w badaniu *TAILOR* (uwzględniającym jedynie chińską populację), odsetki neutropenii w ≥ 3 stopniu nasilenia były ogółem wyższe niż w badaniu *OPUS* – odnotowano 62% przypadków neutropenii w grupie CET+FOLFOX, oraz 43% w grupie FOLFOX, a obserwowane różnice między tymi grupami były istotne, wskazując na istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia opisywanego zdarzenia w grupie otrzymującej terapię skojarzoną: RR = 1,43 (95% CI: 1,18; 1,74), NNH = 6 (95% CI: 4; 12), p = 0,0003.

W wyniku metaanalizy danych z prób *OPUS* i *TAILOR* wykazano istotnie, o 39% większe ryzyko wystąpienia neutropenii w ≥ 3 stopniu nasilenia wśród chorych RASwt stosujących CET+FOLFOX w porównaniu do pacjentów leczonych FOLFOX, RR = 1,39 (95% CI: 1,15; 1,68), p = 0,0005, NNH = 7 (95% CI: 5; 14) (model efektów stałych, p = 0,4488).

Częstość występowania neutropenii w ≥ 3 stopniu nasilenia wśród pacjentów RASwt leczonych PAN+FOLFOX w porównaniu do FOLFOX w próbie *PRIME* była zbliżona (41% vs 39%), a odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne, RR = 1,05 (95% CI: 0,85; 1,30), p = 0,6749.

5.5.1.5 Parestezja ≥ 3 stopnia

Dane dotyczące częstości, z jaką odnotowywano występowanie parestezji ≥ 3 stopnia wśród pacjentów RASwt z prób *OPUS* i *PRIME* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 32. Parestezja ≥ 3 stopnia – populacja RASwt; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.

Badanie	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>OPUS</i> (Bokemeyer 2015)	38	0 (0%)	49	3 (6,1%)	0,18 (0,01; 3,45) p = 0,2575	-0,06 (-0,14; 0,02) p = 0,1566

Badanie	PAN+FOLFOX		FOLFOX		PAN+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>PRIME</i> (Huxley 2017)	250	21 (8%)	249	15 (6%)	1,39 (0,74; 2,64) p = 0,3078	0,02 (-0,02; 0,07) p = 0,3044

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *OPUS* parestezję o nasileniu ≥ 3 stopnia nie odnotowano u żadnego chorych z grupy CET+FOLFOX, natomiast stwierdzono ją u 6,1% chorych z grupy leczonych chemioterapią FOLFOX. Różnice pomiędzy grupami nie były jednak istotne statystycznie, RR = 0,18 (95% CI: 0,01; 3,45), p = 0,2575.

Podobnie, w przypadku porównania PAN+FOLFOX vs FOLFOX nie wykazano znamienych różnic w częstości występowania tego zdarzenia niepożądanego, RR = 1,39 (95% CI: 0,74; 2,64), p = 0,3078.

5.5.1.6 Wysypka ≥ 3 stopnia

We wszystkich uwzględnionych w analizie próbach przedstawiono dane dotyczące częstości występowania wysypki o ≥ 3 stopniu nasilenia w populacji chorych RASwt.

Tabela 33. Wysypka ≥ 3 stopnia – populacja RASwt; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.

Badanie	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>OPUS</i> (Bokemeyer)	38	2 (5%)	49	0 (0%)	6,41 (0,32; 129,70) p = 0,2260	0,05 (-0,03; 0,13) p = 0,2066

Badanie	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
2015)						
<i>TAILOR</i> (<i>Qin 2018</i>)	194	27 (13,9%)	199	0 (0%)	56,41 (3,47; 918,35) p = 0,0046	0,14 (0,09; 0,19) NNH = 8 (6; 12) p < 0,0001
Wynik metaanalizy (<i>fixed</i> ; p = 0,2580, I ² = 21,9%)					RR = 32,90 (4,31; 251,38) p = 0,0008	0,12 (0,08; 0,17) NNH = 9 (6; 13) p < 0,0001
Badanie	PAN+FOLFOX		FOLFOX		PAN+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>PRIME</i> (<i>Huxley 2017</i>)	250	43 (17%)	249	1 (0%)	42,83 (5,94; 308,60) p = 0,0002	0,17 (0,12; 0,22) NNH = 6 (5; 9) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku obu badań (*OPUS*, *TAILOR*) stwierdzono pojawienie się wysypki ≥ 3 stopnia nasilenia u pacjentów otrzymujących cetuksymab razem z chemioterapią FOLFOX, natomiast nie było takich przypadków w grupach otrzymujących samą chemioterapię. W przypadku próby *OPUS* odsetek chorych z tym zdarzeniem niepożądanym był jednak niższy niż w badaniu *TAILOR* (5% vs 13%), a różnice wobec kontroli nie były znamienne (p = 0,2260). W badaniu *TAILOR* różnice między ocenianymi grupami były znamienne: RR = 56,41 (95% CI: 3,47; 918,35), p = 0,0046, NNH = 8 (95% CI: 6, 12).

Metaanaliza na podstawie danych z prób *OPUS* i *TAILOR* wykazała znamienne, o ponad 32 razy większe ryzyko występowania wysypki o ≥ 3 stopniu nasilenia w grupie CET+FOLFOX w porównaniu do FOLFOX, RR = 32,90 (95% CI: 4,31; 251,38), p = 0,0008, NNH = 9 (95% CI: 6; 13) (metaanaliza przeprowadzona z zastosowaniem modelu efektów stałych, p = 0,2580).

Podobnie w przypadku zastosowania PAN+FOLFOX w próbie *PRIME* odnotowano znamienne zwiększenie ryzyka wystąpienia wysypki o ≥ 3 stopniu nasilenia w porównaniu do FOLFOX, RR = 42,83 (95% CI: 5,94; 308,60), NNH = 6 (95% CI: 5; 9), p = 0,0002.

5.5.1.7 Biegunka ≥ 3 stopnia

Dane dotyczące częstości występowania biegunki o ≥ 3 stopniu nasilenia w populacji chorych RASwt zaprezentowano w próbach *OPUS*, *TAILOR* i *PRIME*.

Tabela 34. Biegunka ≥ 3 stopnia – populacja RASwt; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.

Badanie	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>OPUS</i> (Bokemeyer 2015)	38	1 (2,6%)	49	2 (4,1%)	0,64 (0,06; 6,85) p = 0,7158	-0,01 (-0,09; 0,06) p = 0,7056
<i>TAILOR</i> (Qin 2018)	194	11 (5,7%)	199	4 (2,0%)	2,82 (0,91; 8,71) p = 0,0713	0,04 (0,00; 0,07) p = 0,0586
Wynik metaanalizy (<i>fixed</i> ; p = 0,2691 I ² = 18,1%)					RR = 2,15 (95% CI: 0,81; 5,73) p = 0,1244	0,03 (-0,01; 0,06) p = 0,1127
Badanie	PAN+FOLFOX		FOLFOX		PAN+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>PRIME</i> (Huxley 2017)	250	47 (19%)	249	22 (9%)	2,13 (1,32; 3,42) p = 0,0018	0,10 (0,04; 0,16) NNH = 11 (7; 26) p = 0,0011

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zarówno w badaniu *OPUS*, jak i w próbie *TAILOR* nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania biegunki ≥ 3 stopnia nasilenia pomiędzy grupą CET+FOLFOX oraz FOLFOX (odpowiednio p = 0,7158 oraz p = 0,0713). Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy danych z badań *OPUS* i *TAILOR* nie wykazano znamienych różnic w częstości występowania biegunki o ≥ 3 stopniu nasilenia między CET+FOLFOX a FOLFOX; RR = 2,15 (95% CI: 0,81; 5,73), p = 0,1244.

Z kolei wśród chorych otrzymujących PAN+FOLFOX wykazano, że ryzyko pojawienia się biegunki o ≥ 3 stopniu nasilenia było ponad dwukrotnie większe niż w grupie FOLFOX, RR = 2,13 (95% CI: 1,32; 3,42), NNH = 11 (95% CI: 7; 26), p = 0,0018.

5.5.1.8 Zmęczenie ≥ 3 stopnia

Dane dotyczące częstości występowania biegunki o ≥ 3 stopniu nasilenia w populacji chorych RASwt zaprezentowano w próbach *TAILOR* i *PRIME*.

Tabela 35. Zmęczenie ≥ 3 stopnia – populacja RASwt; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.

Badanie	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>TAILOR</i> (<i>Qin 2018</i>)	194	25 (12,9%)	199	19 (9,5%)	1,35 (0,77; 2,37) p = 0,2963	0,03 (-0,03; 0,10) p = 0,2941
Badanie	PAN+FOLFOX		FOLFOX		PAN+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>PRIME</i> (<i>Huxley 2017</i>)	250	27 (10,8%)	249	7 (2,8%)	3,84 (1,70; 8,66) p = 0,0012	0,08 (0,04; 0,12) NNH = 13 (9; 28) p = 0,0003

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zastosowanie CET+FOLFOX zamiast FOLFOX nie wiązało się ze znamienymi różnicami w ryzyku wystąpienia zmęczenia o ≥ 3 stopniu nasilenia, RR = 1,35 (95% CI: 0,77; 2,37), p = 0,2963.

Z kolei podczas terapii PAN+FOLFOX ryzyko wystąpienia omawianego AE było ponad 3-krotnie wyższe niż dla leczenia FOLFOX, RR = 3,84 (95% CI: 1,70; 8,66), NNH = 13 (95% CI: 9; 28), p = 0,0003.

5.5.2 Zdarzenia niepożądane w badaniach dotyczących cetuksymabu i panitumumabu, w szerszej populacji chorych

W niniejszym raporcie przedstawiono także raportowane AEs ≥ 3 stopnia, które wystąpiły w trakcie leczenia cetuksymabem lub panitumumabem w połączeniu z chemioterapią FOLFOX, w szerszej dostępnej populacji chorych, posiadających geny KRAS lub RAS typu dzikiego (KRAS/RASwt). Użyto w tym celu danych z trzech prób: *OPUS*, *TAILOR* oraz *PRIME*. Po stronie cetuksymabu wykorzystano dane z próby *OPUS*, dotyczące populacji KRASwt (publikacja *Bokemeyer 2011*) oraz dane z próby *TAILOR* w odniesieniu do populacji RASwt (publikacja *Qin 2018*). Po stronie panitumumabu użyto danych z próby *PRIME*, dotyczących populacji KRASwt (publikacja *Douillard 2014*).

5.5.2.1 Neutropenia ≥ 3 stopnia

Informacje o pacjentach z raportowaną neutropenią w ≥ 3 stopniu nasilenia w szerszej dostępnej populacji podsumowano poniżej.

Tabela 36. Neutropenia ≥ 3 stopnia – szersza populacja; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.

Badanie	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>OPUS</i> (<i>Bokemeyer 2011</i>)	82	29 (35%)	97	31 (32%)	1,11 (0,73; 1,67) p = 0,6301	0,03 (-0,10; 0,17) p = 0,6309

Badanie	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>TAILOR</i> (<i>Qin 2018</i>)	194	120 (61,9%)	199	86 (43,2%)	1,43 (1,18; 1,74) p = 0,0003	0,19 (0,09; 0,28) NNH = 6 (4; 12) p = 0,0002
Wynik metaanalizy (<i>fixed</i> ; p = 0,2648 I ² = 19,6%)					RR = 1,35 (1,13; 1,61) p = 0,0009	0,14 (0,06; 0,22) NNH = 8 (5; 17) p = 0,0006
Badanie	PAN+FOLFOX		FOLFOX		PAN+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>PRIME</i> (<i>Douillard 2014</i>)	322	137 (43%)	327	136 (42%)	1,02 (0,85; 1,23) p = 0,8051	0,01 (-0,07; 0,09) p = 0,8051

* obliczone na podstawie dostępnych danych.

Wśród pacjentów biorących udział w próbie *OPUS*, leczonych CET+FOLFOX, odnotowano 29 przypadków (35%) neutropenii w ≥ 3 stopniu nasilenia, w porównaniu do 31 przypadków (31%) w grupie FOLFOX. Odnotowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, RR = 1,11 (95% CI: 0,73; 1,67), p = 0,6301. W przypadku pacjentów z próby *TAILOR*, ryzyko wystąpienia neutropenii było istotnie wyższe w grupie leczonych CET+FOLFOX w porównaniu do grupy przyjmujących chemioterapię FOLFOX: 120 (61,9%) vs 86 (43,2%), RR = 1,43 (95% CI: 1,18; 1,74), p = 0,0003, NNH = 6 (95% CI: 4; 12). W wyniku metaanalizy (model *fixed*, heterogeniczność p = 0,2648) danych z prób *OPUS* i *TAILOR* wykazano istotnie częstsze występowanie neutropenii ≥ 3 stopnia wśród pacjentów leczonych CET+FOLFOX w porównaniu do FOLFOX, RR = 1,35 (95% CI: 1,13; 1,61), p = 0,0009, NNH = 8 (95% CI: 5; 17).

U pacjentów, którzy brali udział w próbie *PRIME*, nie odnotowano znamienych różnic w częstości występowania neutropenii w ≥ 3 stopniu nasilenia między analizowanymi terapiami (43% vs 42% odpowiednio dla PAN+FOLFOX i FOLFOX), RR = 1,02 (95% CI: 0,85; 1,23), p = 0,8051.

5.5.2.2 Skórne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia

Dane dotyczące częstości występowania skórnych zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia w szerszej dostępnej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Skórne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia – szersza populacja; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.

Badanie	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>OPUS</i> (Bokemeyer 2011)	82	15 (18%)	97	0 (0%)	36,60 (2,22; 602,48) p = 0,0118	0,18 (0,10; 0,27) NNH = 6 (4; 11) p < 0,0001
<i>TAILOR</i> (Qin 2018)	194	50 (25,8%)	199	0 (0%)	103,59 (6,44; 1667,27) p = 0,0011	0,26 (0,20; 0,32) NNH = 4 (4; 6) p < 0,0001
Wynik metaanalizy (<i>fixed</i> ; p = 0,5920 I ² = 0,0%)					RR = 71,33 (9,78; 520,10) p < 0,0001	0,23 (0,18; 0,28) NNH = 5 (4; 6) p < 0,0001
Badanie	PAN+FOLFOX		FOLFOX		PAN+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>PRIME</i> (Douillard 2014)	322	120 (37%)	327	7 (2%)	17,41 (8,25; 36,72) p < 0,0001	0,35 (0,30; 0,41) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wśród pacjentów leczonych cetuksymabem z chemioterapią FOLFOX w próbach *OPUS* i *TAILOR*, odnotowano istotnie statystycznie, większe ryzyko wystąpienia skórnych zdarzeń niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia w porównaniu do chorych przyjmujących chemioterapię FOLFOX: RR = 36,60 (95% CI: 2,22; 602,48), NNH = 6 (95% CI: 4; 11), p = 0,0118 w próbie *OPUS* oraz RR = 103,59 (95% CI: 6,44; 1667,27), p = 0,0011, NNH = 4 (95% CI: 4; 6) w próbie *TAILOR*. W wyniku metaanalizy (model *fixed*, p = 0,5920 dla testu heterogeniczności) danych z badań *OPUS* i *TAILOR* wykazano znamienne częstsze występowanie skórnych AEs ≥ 3 stopnia wśród pacjentów leczonych CET+FOLFOX w porównaniu do FOLFOX, RR = 71,33 (95% CI: 9,78; 520,10), p < 0,0001, NNH = 5 (95% CI: 4; 6).

Podobnie, wśród pacjentów z próby *PRIME*, którzy otrzymywali panitumumab + FOLFOX, znamienne częściej w porównaniu do grupy FOLFOX odnotowywano oceniane zdarzenie niepożądane, RR = 17,41 (95% CI: 8,25; 36,72), NNH = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001.

5.5.2.3 Biegunka ≥ 3 stopnia

Informacje dotyczące odsetków chorych z biegunką w ≥ 3 stopniu nasilenia w próbach *OPUS*, *TAILOR* oraz *PRIME* podsumowano poniżej.

Tabela 38. Biegunka ≥ 3 stopnia – szersza populacja; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.

Badanie	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>OPUS</i> (Bokemeyer 2011)	82	7 (9%)	97	5 (5%)	1,66 (0,55; 5,02) p = 0,3728	0,03 (-0,04; 0,11) p = 0,3755
<i>TAILOR</i> (Qin 2018)	194	11 (5,7%)	199	4 (2,0%)	2,82 (0,91; 8,71) p = 0,0713	0,04 (0,00; 0,07) p = 0,0586
Wynik metaanalizy (<i>fixed</i> ; p = 0,5081 I ² = 0,0%)					RR = 2,20 (1,00; 4,82), p = 0,0499	0,04 (0,00; 0,07) NNH = 28 (15; 1362) p = 0,0454
Badanie	PAN+FOLFOX		FOLFOX		PAN+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>PRIME</i> (Douillard 2014)	322	59 (18%)	327	29 (9%)	2,07 (1,36; 3,14) p = 0,0006	0,09 (0,04; 0,15) NNH = 11 (7; 24) p = 0,0004

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie danych z prób *OPUS* oraz *TAILOR* wykazano, że zastosowanie CET+FOLFOX zamiast FOLFOX nie wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia biegunki o ≥ 3 stopniu nasilenia – odpowiednio RR = 1,66 (95% CI: 0,55; 5,02), p = 0,3728 dla próby *OPUS* oraz RR = 2,82 (95% CI: 0,91; 8,71), p = 0,0713 dla próby *TAILOR*. Przeprowadzona metaanaliza (model *fixed*, heterogeniczność p = 0,5081) wskazywała natomiast, że ryzyko wystąpienia biegunki ≥ 3 stopnia jest istotnie wyższe w grupie pacjentów leczonych dodatkowo cetuksymabem. Warto jednak zaznaczyć, że wynik był bardzo zbliżony do granicy istotności statystycznej: RR = 2,20 (95% CI: 1,00; 4,82), p = 0,0499, NNH = 28 (95% CI: 15; 1362).

W przypadku porównania PAN+FOLFOX vs FOLFOX, odnotowano około 2-krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia tego AE w grupie pacjentów przyjmujących dodatkowo panitumumab, RR = 2,07 (95% CI: 1,36; 3,14), NNH = 11 (95% CI: 7; 24), p = 0,0006.

5.5.2.4 Zmęczenie ≥ 3 stopnia

Informacje o częstości występowania zmęczenia o ≥ 3 stopniu nasilenia u chorych w szerszej populacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Zmęczenie ≥ 3 stopnia – szersza populacja; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.

Badanie	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>OPUS</i> (Bokemeyer 2011)	82	1 (1%)	97	3 (3%)	0,39 (0,04; 3,72) p = 0,4163	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3803
<i>TAILOR</i> (Qin 2018)	194	25 (12,9%)	199	19 (9,5%)	1,35 (0,77; 2,37) p = 0,2963	0,03 (-0,03; 0,10) p = 0,2941
Wynik metaanalizy (<i>fixed</i> ; p = 0,2958 $I^2 = 8,51\%$)					RR = 1,23 (0,72; 2,11) p = 0,4565	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4537

Badanie	PAN+FOLFOX		FOLFOX		PAN+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>PRIME</i> (Douillard 2014)	322	31 (10%)	327	10 (3%)	3,15 (1,57; 6,31) p = 0,0012	0,07 (0,03; 0,10) NNH = 16 (10; 36) p = 0,0005

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Podczas terapii CET+FOLFOX w porównaniu do FOLFOX nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zmęczenia o ≥ 3 stopniu nasilenia: RR = 0,39 (95% CI: 0,04; 3,72), p = 0,4163 w próbie *OPUS* oraz RR = 1,35 (95% CI: 0,77; 2,37), p = 0,2963 w próbie *TAILOR*. Wynik metaanalizy (model *fixed*, p = 0,2958 dla testu heterogeniczności) również wskazywał na brak istotnych różnic między grupami: RR = 1,23 (95% CI: 0,72; 2,11), p = 0,4565.

Istotne ryzyko względne wystąpienia zmęczenia o ≥ 3 stopniu nasilenia było ponad 3 razy wyższe wśród pacjentów leczonych PAN+FOLFOX w porównaniu do FOLFOX, RR = 3,15 (95% CI: 1,57; 6,31), NNH = 16 (95% CI: 10; 36), p = 0,0012 w próbie *PRIME*.

5.5.2.5 Zapalenie błony śluzowej ≥ 3 stopnia

Dane dotyczące częstości, z jaką występowało zapalenie błony śluzowej o ≥ 3 stopniu nasilenia u chorych, biorących udział w analizowanych próbach, zidentyfikowano w badaniach *OPUS* i *PRIME*. W obu nie odnotowano zdarzeń o 4 stopniu nasilenia. Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Zapalenie błony śluzowej ≥ 3 stopnia – szersza populacja; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.

Badanie	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>OPUS</i> (Bokemeyer 2011)	82	2 (2%)	97	2 (2%)	1,18 (0,17; 8,21) p = 0,8651	0,00 (-0,04; 0,05) p = 0,8658

Badanie	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Badanie	PAN+FOLFOX		FOLFOX		PAN+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>PRIME</i> (<i>Douillard 2014</i>) ¹	322	28 (9%)	327	2 (<1%)	14,22 (3,42; 59,19) p = 0,0003	0,08 (0,05; 0,11) NNH = 13 (9; 21) p < 0,0001

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

1 uwzględniono częstość występowania: zapalenia jamy ustnej, zapalenia błony śluzowej, aftowego zapalenia jamy ustnej, owrzodzenia jamy ustnej, suchości błony śluzowej i owrzodzenia błony śluzowej.

Podczas terapii CET+FOLFOX w porównaniu do FOLFOX nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zapalenia błony śluzowej o ≥ 3 stopniu nasilenia, RR = 1,18 (95% CI: 0,17; 8,21), p = 0,8651.

Ryzyko względne wystąpienia zapalenia błony śluzowej o ≥ 3 stopniu nasilenia było istotnie wyższe wśród pacjentów leczonych PAN+FOLFOX w porównaniu do FOLFOX, RR = 14,22 (95% CI: 3,42; 59,19), p = 0,0003.

5.5.2.6 Gorączka neutropeniczna ≥ 3 stopnia

Informacje o chorych, u których raportowano gorączkę neutropeniczną (ang. *febrile neutropenia*) w ≥ 3 stopniu nasilenia, odnaleziono w próbach *TAILOR* oraz *PRIME* – dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Gorączka neutropeniczna ≥ 3 stopnia – szersza populacja; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.

Badanie	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>TAILOR</i> (<i>Qin 2018</i>)	194	2* (1%)	199	2* (1%)	1,03 (0,15; 7,21) p = 0,9796	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9796
Badanie	PAN+FOLFOX		FOLFOX		PAN+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>PRIME</i> (<i>Douillard 2014</i>)	322	8 (2%)	327	7 (2%)	1,16 (0,43; 3,16) p = 0,7709	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7708

* obliczone na podstawie dostępnych danych.

W przypadku pacjentów biorących udział w próbie *TAILOR*, w obu grupach odnotowano taki sam odsetek pacjentów, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna (1% vs 1%). Obserwowane różnice nie były istotne statystycznie – RR = 1,03 (95% CI: 0,15; 7,21), p = 0,9796. Analogiczną sytuację raportowano w przypadku pacjentów z próby *PRIME* – gorączka neutropeniczna wystąpiła u 2% chorych w obu grupach, a różnice nie były istotne statystycznie – RR = 1,16 (95% CI: 0,43; 3,16), p = 0,7709.

5.5.2.7 Hipokaliemia ≥ 3 stopnia

Dane dotyczące częstości występowania hipokaliemii ≥ 3 stopnia w szerszej populacji, wyszukano w próbach *TAILOR* oraz *PRIME*. Zestawienie wykonano w tabeli poniżej.

Tabela 42. Hipokaliemia ≥ 3 stopnia – szersza populacja; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.

Badanie	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>TAILOR</i> (<i>Qin 2018</i>)	194	20 (10,3%)	199	8 (4,0%)	2,56 (1,16; 5,68) p = 0,0204	0,06 (0,01; 0,11) NNH = 16 (9; 83) p = 0,0151
Badanie	PAN+FOLFOX		FOLFOX		PAN+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>PRIME</i> (<i>Douillard 2014</i>)	322	32 (10%)	327	15 (5%)	2,17 (1,20; 3,92) p = 0,0107	0,05 (0,01; 0,09) NNH = 19 (11; 73) p = 0,0084

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

U pacjentów otrzymujących CET+FOLFOX istotnie częściej raportowano hipokaliemię ≥ 3 stopnia, w porównaniu do chorych przyjmujących FOLFOX, RR = 2,56 (95% CI: 1,16; 5,68), p = 0,0204, NNH = 16 (95% CI: 9; 83).

W przypadku porównania PAN+FOLFOX vs FOLFOX, odnotowano ponad 2-krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia hipokaliemii wśród pacjentów przyjmujących dodatkowo panitumumab, RR = 2,17 (95% CI: 1,20; 3,92), p = 0,0107, NNH = 19 (95% CI: 11; 73).

5.5.2.8 Hipomagnezemia ≥ 3 stopnia

Informacje dotyczące pacjentów, u których odnotowano hipomagnezemię w ≥ 3 stopniu nasilenia, zidentyfikowano w próbach *TAILOR* i *PRIME* – dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Hipomagnezemia ≥ 3 stopnia – szersza populacja; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.

Badanie	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>TAILOR</i> (<i>Qin 2018</i>)	194	16 (8,2%)	199	2 (1,0%)	8,21 (1,91; 35,22) p = 0,0046	0,07 (0,03; 0,11) NNH = 14 (9; 32) p = 0,0006
Badanie	PAN+FOLFOX		FOLFOX		PAN+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>PRIME</i> (<i>Douillard 2014</i>)	322	22 (7%)	327	1 (<1%)	22,34 (3,03; 164,77) p = 0,0023	0,07 (0,04; 0,09) NNH = 16 (11; 27) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie danych z próby *TAILOR* zaobserwowano, że zastosowanie CET+FOLFOX zamiast FOLFOX wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia hipomagnezemii ≥ 3 stopnia, RR = 8,21 (95% CI: 1,91; 35,22), p = 0,0046, NNH = 14 (95% CI: 9; 32).

W odniesieniu do próby *PRIME*, istotnie większe ryzyko wystąpienia hipomagnezemii ≥ 3 stopnia odnotowano wśród pacjentów przyjmujących dodatkowo panitumumab – RR = 22,34 (95% CI: 3,03; 164,77), p = 0,0023, NNH = 16 (95% CI: 11; 27).

5.5.2.9 Neurotoksyczność ≥ 3 stopnia

Przypadki występowania neurotoksyczności ≥ 3 stopnia w analizowanej szerszej populacji raportowano w próbach *OPUS* oraz *PRIME* – dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Neurotoksyczność ≥ 3 stopnia – szersza populacja; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.

Badanie	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>OPUS</i> ¹ (<i>Bokemeyer 2011</i>)	82	6 (7%)	97	14 (14%)	0,51 (0,20; 1,26) p = 0,1435	-0,07 (-0,16; 0,02) p = 0,1205
Badanie	PAN+FOLFOX		FOLFOX		PAN+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>PRIME</i> (<i>Douillard 2014</i>)	322	53 (16%)	327	51 (16%)	1,06 (0,74; 1,50) p = 0,7644	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7644

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 w próbie *OPUS* nie odnotowano wystąpienia neurotoksyczności 4 stopnia

Podczas terapii CET+FOLFOX w porównaniu do FOLFOX nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania neurotoksyczności ≥ 3 stopnia, RR = 0,51 (95% CI: 0,20; 1,26), p = 0,1435.

Podobnie w próbie *PRIME* – pomiędzy badanymi grupami nie zidentyfikowano znamienych statystycznie różnic, RR = 1,06 (95% CI: 0,74; 1,50), p = 0,7644.

5.5.1 Pozostałe zdarzenia niepożądane

W tym rozdziale podsumowano bezpieczeństwo z badań *OPUS* oraz *TAILOR* dla zdarzeń niepożądanych, wobec których nie udało się przeprowadzić porównania pośredniego (z powodu braku analogicznych danych po stronie badania *PRIME*).

5.5.1.1 Leukopenia w ≥ 3 stopniu nasilenia

Informacje o leukopenii jako zdarzeniu niepożądanym odnotowanym w przynajmniej 3 stopniu nasilenia przedstawiono zarówno w badaniu *OPUS*, jak i w próbie *TAILOR*. W przypadku próby *OPUS*, zidentyfikowano dane dotyczące bezpieczeństwa dla populacji z genem RASwt oraz KRASwt. W badaniu *TAILOR* wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu mieli gen RAS w typie dzikim. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej, przeprowadzając metaanalizę wyników obu badań.

Tabela 45. Leukopenia w ≥ 3 stopniu nasilenia – populacja RASwt/KRASwt; CET+FOLFOX vs FOLFOX, badania *OPUS* i *TAILOR*.

Badanie	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>OPUS</i> (RASwt)	38	1 (2,6%)	49	3 (6,1%)	0,43 (0,05; 3,97) p = 0,4566	-0,03 (-0,12; 0,05) p = 0,4167
<i>OPUS</i> (KRASwt)	82	6 (7,3%)	97	5 (5,2%)	1,42 (0,45; 4,48) p = 0,5504	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,5534
<i>TAILOR</i>	194	52 (26,8%)	199	42 (21,1%)	1,27 (0,89; 1,81) p = 0,1873	0,06 (-0,03; 0,14) p = 0,1850
Wynik metaanalizy (RASwt) (<i>fixed</i> ; p = 0,3441 $I^2 = 0,0\%$)					1,22 (0,86; 1,73) p = 0,2651	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2617
Wynik metaanalizy (KRASwt/RASwt) (<i>fixed</i> ; p = 0,8559 $I^2 = 0,0\%$)					1,28 (0,91; 1,81) p = 0,1485	0,05 (-0,02; 0,11) p = 0,1471

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Częstość występowania leukopenii w przynajmniej 3 stopniu nasilenia w obu badaniach była zbliżona w grupie CET+FOLFOX oraz FOLFOX i nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między tymi grupami. Wynik metaanalizy także wskazywał na brak istotnych różnic między grupami, zarówno dla oceny w której z obu badań wykorzystano dane dla populacji RASwt (model *fixed*, heterogeniczność p = 0,3441): RR = 1,22 (95% CI: 0,86; 1,73), p = 0,2651, jak i dla oceny gdzie dane z badania *OPUS* do-

tyczyły populacji KRASwt (model *fixed*, $p = 0,8559$ dla testu heterogeniczności): RR = 1,28 (95% CI: 0,91; 1,81), $p = 0,1485$.

5.5.1.2 Trombocytopenia w ≥ 3 stopniu nasilenia

Informacje o odsetku chorych, u których stwierdzono trombocytopenię w przynajmniej 3 stopniu nasilenia podano w obu analizowanych badaniach, *OPUS* oraz *TAILOR* – uzyskane z obu badań dane oraz wyniki przeprowadzonej metaanalizy podsumowano w tabeli poniżej. Dane przedstawiono dla analizowanej populacji KRASwt po stronie badania *OPUS*, oraz dla populacji RASwt po stronie badania *TAILOR*.

Tabela 46. Trombocytopenia w ≥ 3 stopniu nasilenia – populacja bezpieczeństwa (KRASwt/RASwt); CET+FOLFOX vs FOLFOX, badania *OPUS* i *TAILOR*.

Badanie	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>OPUS</i> (KRASwt)	82	3 (3,7%)	97	0 (0,0%)	8,27 (0,43; 157,71) $p = 0,1604$	0,04 (-0,01; 0,08) $p = 0,1149$
<i>TAILOR</i> (RASwt)	194	20 (10,3%)	199	13 (6,5%)	1,58 (0,81; 3,08) $p = 0,1818$	0,04 (-0,02; 0,09) $p = 0,1773$
Wynik metaanalizy (<i>fixed</i> , $p = 0,2775$)					1,81 (0,95; 3,44) $p = 0,0704$	0,04 (0,00; 0,08), $p = 0,0696$

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zarówno w badaniu *OPUS*, jak i w próbie *TAILOR* nie stwierdzono, by ryzyko wystąpienia trombocytopenii różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami. Obserwacje te potwierdził również wyniki metaanalizy (model *fixed*, $p = 0,2775$ dla testu heterogeniczności): RR = 1,81 (95% CI: 0,95; 3,44), $p = 0,0704$.

5.5.1.3 Wysypka trądzikopodobna

Informacje o ryzyku pojawienia się wysypki trądzikopodobnej (ang. *acne-like rash*) raportowano dla populacji RASwt zarówno w badaniu *OPUS* (publikacja *Bokemeyer 2015*), jak i w badaniu *TAILOR*. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 47. Wysypka trądzikopodobna w ≥ 3 stopniu nasilenia – populacja bezpieczeństwa (RASwt); CET+FOLFOX vs FOLFOX, badania *OPUS* i *TAILOR*.

Badanie	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>OPUS</i> (RASwt)	38	3 (7,9%)	49	0 (0,0%)	8,97 (0,48; 168,65) p = 0,1426	0,08 (-0,01; 0,17) p = 0,0992
<i>TAILOR</i> (RASwt)	194	46 (23,7%)	199	0 (0,0%)	95,38 (5,92; 1537,02) p = 0,0013	0,24 (0,18; 0,30) NNH = 5 (4; 6) p < 0,0001
Wynik metaanalizy (fixed, p = 0,2040)					54,75 (7,25; 413,68) p = 0,0001	0,21 (0,16; 0,26) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001

* – obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *OPUS* nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami, natomiast w próbie *TAILOR* różnice były istotne i wskazywały na zwiększenie ryzyka pojawienia się reakcji związanych z wlewem po zastosowaniu terapii skojarzonej CET+FOLFOX: RR = 95,38 (95% CI: 5,92; 1537,02), NNH = 5 (95% CI: 4; 6), p = 0,0013. Wynik metaanalizy również wskazywał na istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia reakcji związanych z wlewem po stronie CET+FOLFOX w porównaniu do FOLFOX: RR = 54,75 (95% CI: 7,25; 413,68), p = 0,0001, NNH = 5 (95% CI: 4; 7).

5.5.1.4 Reakcje związane z wlewem w ≥ 3 stopniu nasilenia

W tabeli poniżej przedstawiono informacje o reakcjach związanych z wlewem, odnotowanych w przynajmniej 3 stopniu nasilenia w badaniach *OPUS* oraz *TAILOR*. W przypadku badania *OPUS*, dane przedstawiono dla populacji z genem RAS w typie dzikim (*Bokemeyer 2015*), oraz dla szerszej populacji z genem KRAS w typie dzikim (*Bokemeyer 2011*). W badaniu *TAILOR* dane dotyczyły populacji RASwt. Przedstawiono również wynik obliczeń metaanalizy.

Tabela 48. Reakcje związane z wlewem w ≥ 3 stopniu nasilenia – populacja KRASwt/RASwt; CET+FOLFOX vs FOLFOX, badania *OPUS* i *TAILOR*.

Badanie	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<i>OPUS</i> (RASwt)	38	0 (0,0%)	49	0 (0,0%)	-	-
<i>OPUS</i> (KRASwt)	82	1 (1,2%)	97	2 (2,1%)	0,59 (0,05; 6,41) p = 0,6657	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6549
<i>TAILOR</i>	194	19 (9,8%)	199	12 (6,0%)	1,62 (0,81; 3,25) p = 0,1715	0,04 (-0,02; 0,09) p = 0,1665

Badanie	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Wynik metaanalizy (fixed, $p = 0,4247$ $I^2 = 0,0\%$)					1,49 (0,77; 2,88) $p = 0,2402$	0,02 (-0,02; 0,06) $p = 0,2354$

* – obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *OPUS*, w populacji RASwt nie odnotowano żadnego przypadku reakcji związanych z wlewem w ≥ 3 stopniu nasilenia. Zarówno w badaniu *OPUS* (populacja KRASwt), jak i w próbie *TAILOR*, ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z wlewem nie różniło się istotnie pomiędzy grupą otrzymującą chemioterapię CET+FOLFOX, a grupą otrzymującą chemioterapię FOLFOX. Wynik metaanalizy (model *fixed*, heterogeniczność $p = 0,4247$) obu badań również wskazywał na brak istotnego efektu: RR = 1,49 (95% CI: 0,77; 2,88), $p = 0,2402$.

5.5.1.5 Pozostałe zdarzenia niepożądane w ≥ 3 stopniu nasilenia w badaniu *TAILOR*

W tabelce poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane w przynajmniej 3 stopniu nasilenia, które raportowano jedynie w badaniu *TAILOR* (brak możliwości przeprowadzenia metaanalizy z badaniem *OPUS*).

Tabela 49. AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia – populacja bezpieczeństwa (RASwt); CET+FOLFOX vs FOLFOX, badanie *TAILOR*.

AEs	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Trądzikopodobne zmiany skórne (ang. <i>dermatitis acneiform</i>)	194	14 (7,2%)	199	0 (0,0%)	29,74 (1,79; 495,17) $p = 0,0181$	0,07 (0,03; 0,11) NNH = 14 (10; 29) $p = 0,0002$
Zapalenie jamy ustnej	194	12 (6,2%)	199	1 (0,5%)	12,31 (1,62; 93,76) $p = 0,0154$	0,06 (0,02; 0,09) NNH = 18 (11; 47) $p = 0,0016$
Niewydolność szpiku kostnego (ang. <i>bone marrow failure</i>)	194	9 (4,6%)	199	12 (6,0%)	0,77 (0,33; 1,78) $p = 0,5413$	-0,01 (-0,06; 0,03) $p = 0,5390$

* – obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wśród obserwowanych zdarzeń niepożądanych, jedynie w przypadku niewydolności szpiku kostnego nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Terapia schematem CET+FOLFOX wiązała się z istotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia trądzikopodobnych

zmian skórnych oraz zapalenia jamy ustnej, odpowiednio około 30 oraz 12-krotnie w porównaniu do schematu FOLFOX.

5.5.1.6 Pozostałe zdarzenia niepożądane w ≥ 3 stopniu nasilenia w badaniu *OPUS*

W badaniu *OPUS* (publikacja *Bokemeyer 2015*) przedstawiono także wyniki oceny ryzyka wystąpienia pozostałych (tzn. takich, dla których nie udało się przeprowadzić metaanalizy z wynikami badania *TAILOR*, lub nie udało się ich wykorzystać w obliczeniach porównania pośredniego) zdarzeń niepożądanych w przynajmniej 3 stopniu nasilenia w podgrupie chorych z genem RAS w typie dzikim. W praktyce, pozostało tylko jedno takie zdarzenie niepożądane – obwodowa neuropatia czuciowa. Dane odnośnie tego zdarzenia podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 50. AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia – populacja RASwt; CET+FOLFOX vs FOLFOX, badanie *OPUS*.

AEs	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%*)	N	n (%*)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Obwodowa neuropatia czuciowa	38	0 (0,0%)	49	1 (2,0%)	0,43 (0,02; 10,21) p = 0,5995	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,4979

* – obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko wystąpienia obwodowej neuropatii czuciowej nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami – ogółem, obserwowano bardzo mało zdarzeń dla tego AEs (1 przypadek w grupie kontrolnej).

Dodatkowo, autorzy badania *OPUS* (publikacja *Bokemeyer 2011*) przedstawili również wyniki oceny ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w przynajmniej 3 stopniu nasilenia w podgrupie chorych z genem KRAS w typie dzikim – wyniki zdarzeń z tej populacji, które nie zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim ani nie były metaanalizowane z wynikami badania *TAILOR*, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 51. AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia – populacja KRASwt; CET+FOLFOX vs FOLFOX, badanie *OPUS*.

AEs	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%*)	N	n (%*)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Ogółem	82	67 (82%)	97	62 (64%)	1,28 (1,07; 1,53) p = 0,0079	0,18 (0,05; 0,30) NNH = 6 (4; 20) p = 0,0061
Wysypka	82	9 (11,0%)	97	0 (0,0%)	22,43 (1,33; 379,67) p = 0,0311	0,11 (0,04; 0,18) NNH = 10 (6; 26) p = 0,0021

AEs	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%*)	N	n (%*)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Obwodowa neuropatia czuciowa	82	3 (3,7%)	97	8 (8,2%)	0,44 (0,12; 1,62) p = 0,2182	-0,05 (-0,11; 0,02) p = 0,1871
Niedokrwistość	82	3 (3,7%)	97	2 (2,1%)	1,77 (0,30; 10,36) p = 0,5242	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,5273
Nadwrażliwość (hypersensitivity)	82	1 (1,2%)	97	1 (1,0%)	1,18 (0,08; 18,62) p = 0,9049	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9055
Parestezje	82	1 (1,2%)	97	5 (5,2%)	0,24 (0,03; 1,98) p = 0,1841	-0,04 (-0,09; 0,01) p = 0,1230
Zespół ręka-stopa	82	3 (3,7%)	97	1 (1,0%)	3,55 (0,38; 33,47) p = 0,2686	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2560
Neuropatia (ogółem)	82	1 (1,2%)	97	3 (3,1%)	0,39 (0,04; 3,72) p = 0,4163	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3803
Zdarzenia kardiologiczne	82	3 (3,7%)	97	0 (0,0%)	8,27 (0,43; 157,71) p = 0,1604	0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,1149

* – obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów z genem KRAS w typie dzikim nie różniło się istotnie w większości rozpatrywanych zdarzeń niepożądanych – jedynie wysypka, jako kategoria ogólna, występowała istotnie częściej u chorych leczonych cetuksymabem, RR = 22,43 (95% CI: 1,33; 379,67), p = 0,0311, NNH = 10 (95% CI: 6; 26). Ogółem, zdarzenia niepożądane w ≥ 3 stopniu nasilenia występowały istotnie częściej po stronie skojarzenia cetuksymabu z chemioterapią FOLFOX, niż w grupie samej chemioterapii: RR = 1,28 (95% CI: 1,07; 1,53), p = 0,0079, NNH = 6 (95% CI: 4; 20).

Autorzy badania *OPUS* przedstawili również analogiczne dane dla populacji chorych z brakiem mutacji w genach KRAS/BRAF (publikacja *Bokemeyer 2011*) – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 52. AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia – populacja KRAS/BRAFwt; CET+FOLFOX vs FOLFOX, badanie *OPUS*.

AEs	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%*)	N	n (%*)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Ogółem	72	58 (81%)	92	58 (63%)	1,28 (1,05; 1,55) p = 0,0129	0,18 (0,04; 0,31) NNH = 6 (4; 25) p = 0,0107
Neutropenia	72	26 (36,1%)	92	30 (32,6%)	1,11 (0,72; 1,69) p = 0,6381	0,04 (-0,11; 0,18) p = 0,6396
Wysypka	72	8 (11,1%)	92	0 (0,0%)	21,66 (1,27; 369,08) p = 0,0335	0,11 (0,04; 0,19) NNH = 9 (6; 28) p = 0,0037

AEs	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%*)	N	n (%*)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Biegunka	72	5 (6,9%)	92	5 (5,4%)	1,28 (0,38; 4,24) p = 0,6890	0,02 (-0,06; 0,09) p = 0,6924
Leukopenia	72	6 (8,3%)	92	5 (5,4%)	1,53 (0,49; 4,82) p = 0,4648	0,03 (-0,05; 0,11) p = 0,4714
Zmęczenie	72	1 (1,4%)	92	3 (3,3%)	0,43 (0,05; 4,01) p = 0,4556	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4175
Obwodowa neuropatia czuciowa	72	3 (4,2%)	92	8 (8,7%)	0,48 (0,13; 1,74) p = 0,2639	-0,05 (-0,12; 0,03) p = 0,2290
Niedokrwistość	72	2 (2,8%)	92	1 (1,1%)	2,56 (0,24; 27,63) p = 0,4398	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4459
Trombocytopenia	72	3 (4,2%)	92	0 (0,0%)	8,92 (0,47; 169,92) p = 0,1457	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1108
Nadwrażliwość (hypersensitivity)	72	0 (0,0%)	92	1 (1,1%)	0,42 (0,02; 10,27) p = 0,5983	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5034
Parestezje	72	1 (1,4%)	92	5 (5,4%)	0,26 (0,03; 2,14) p = 0,2082	-0,04 (-0,09; 0,01) p = 0,1393
Zespół ręka-stopa	72	3 (4,2%)	92	1 (1,1%)	3,83 (0,41; 36,08) p = 0,2401	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2346
Neuropatia	72	1 (1,4%)	92	3 (3,3%)	0,43 (0,05; 4,01) p = 0,4556	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4175
Reakcje skórne	72	12 (16,7%)	92	0 (0,0%)	31,85 (1,92; 529,03) p = 0,0158	0,17 (0,08; 0,25) NNH = 6 (4; 13) p = 0,0002
Reakcje związane z wlewem	72	0 (0,0%)	92	2 (2,2%)	0,25 (0,01; 5,23) p = 0,3750	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,2613
Zdarzenia związane z neurotoksycznością	72	6 (8,3%)	92	14 (15,2%)	0,55 (0,22; 1,35) p = 0,1923	-0,07 (-0,17; 0,03) p = 0,1654
Zdarzenia kardiologiczne	72	3 (4,2%)	92	0 (0,0%)	8,92 (0,47; 169,92) p = 0,1457	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1108
Zapalenie błony śluzowej (mucositis)	72	0 (0,0%)	92	2 (2,2%)	0,25 (0,01; 5,23) p = 0,3750	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,2613

* – obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku pacjentów z brakiem mutacji w genach KRAS/BRAF wyniki były analogiczne do tych w całej ocenianej populacji bezpieczeństwa, jak również wśród chorych z brakiem mutacji w genie KRAS – w większości zdarzeń niepożądanych nie stwierdzano istotnych różnic między grupami, a jedyną istotną różnicę, podobnie jak w całej populacji bezpieczeństwa oraz w populacji z genem KRAS w typie dzikim, odnotowano dla zdarzeń skórnych ogółem, RR = 31,85 (95% CI: 1,92; 529,03),

$p = 0,0158$, NNH = 6 (95% CI: 4; 13), oraz dla wysypki: RR = 21,66 (95% CI: 1,27; 369,08), $p = 0,0335$, NNH = 9 (95% CI: 6; 28).

W tabeli poniżej zestawiono dane odnośnie częstości występowania poszczególnych zdarzeń w ≥ 3 stopniu nasilenia, odnotowane w populacji oceny bezpieczeństwa badania *OPUS* – bez względu na status genów KRAS/RAS. Danych tych nie metaanalizowano z wynikami badania *TAILOR* z uwagi na różnice w populacjach, niemniej jednak wyniki przedstawiono celem pełniejszej oceny bezpieczeństwa cetuksymabu.

Tabela 53. AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia – populacja bezpieczeństwa ogółem; CET+FOLFOX vs FOLFOX, badanie *OPUS*.

AEs	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%*)	N	n (%*)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Neutropenia	170	51 (30,0%)	168	57 (33,9%)	0,88 (0,65; 1,21) p = 0,4393	-0,04 (-0,14; 0,06) p = 0,4383
Wysypka	170	19 (11,2%)	168	1 (0,6%)	18,78 (2,54; 138,68) p = 0,0040	0,11 (0,06; 0,15) NNH = 10 (7; 18) p < 0,0001
Biegunka	170	14 (8,2%)	168	12 (7,1%)	1,15 (0,55; 2,42) p = 0,7066	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7061
Leukopenia	170	12 (7,1%)	168	10 (6,0%)	1,19 (0,53; 2,67) p = 0,6806	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,6799
Zmęczenie	170	8 (4,7%)	168	5 (3,0%)	1,58 (0,53; 4,74) p = 0,4129	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,4073
Obwodowa neuropatia czuciowa	170	7 (4,1%)	168	12 (7,1%)	0,58 (0,23; 1,43) p = 0,2341	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2270
Niedokrwistość	170	7 (4,1%)	168	4 (2,4%)	1,73 (0,52; 5,80) p = 0,3748	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3670
Trombocytopenia	170	7 (4,1%)	168	4 (2,4%)	1,73 (0,52; 5,80) p = 0,3748	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3670
Nadwrażliwość (hypersensitivity)	170	7 (4,1%)	168	2 (1,2%)	3,46 (0,73; 16,41) p = 0,1183	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0922
Parestezje	170	2 (1,2%)	168	7 (4,2%)	0,28 (0,06; 1,34) p = 0,1114	-0,03 (-0,06; 0,00) p = 0,0874
Zespół ręka-stopa	170	7 (4,1%)	168	1 (0,6%)	6,92 (0,86; 55,62) p = 0,0690	0,04 (0,00; 0,07) p = 0,0313
Neuropatia (ogółem)	170	3 (1,8%)	168	6 (3,6%)	0,49 (0,13; 1,94) p = 0,3130	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3024
Reakcje skórne	170	30 (17,6%)	168	1 (0,6%)	29,65 (4,09; 214,92) p = 0,0008	0,17 (0,11; 0,23) NNH = 6 (5; 9) p < 0,0001
Reakcje związane z	170	8 (4,7%)	168	3 (1,8%)	2,64 (0,71; 9,76)	0,03 (-0,01; 0,07)

AEs	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%*)	N	n (%*)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
wlewem					p = 0,1470	p = 0,1280
Zdarzenia związane z neurotoksycznością	170	15 (8,8%)	168	20 (11,9%)	0,74 (0,39; 1,40) p = 0,3549	-0,03 (-0,10; 0,03) p = 0,3523
Zdarzenia kardiologiczne	170	8 (4,7%)	168	0 (0,0%)	16,80 (0,98; 288,78) p = 0,0519	0,05 (0,01; 0,08) p = 0,0060
Zapalenie błony śluzowej (<i>mucositis</i>)	170	5 (2,9%)	168	2 (1,2%)	2,47 (0,49; 12,56) p = 0,2756	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2564

* – obliczono na podstawie dostępnych danych.

W populacji oceny bezpieczeństwa badania *OPUS*, w większości rozpatrywanych przypadków nie stwierdzano znamienych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia poszczególnych AEs w ≥ 3 stopnia nasilenia pomiędzy grupą CET+FOLFOX a grupą FOLFOX. Jedyne istotne różnice odnotowano dla ryzyka wystąpienia reakcji skórnych ogółem, wskazujące na niemal 30-krotne zwiększenie ryzyka pojawienia się takich zdarzeń podczas terapii z cetuksymabem: RR = 29,65 (95% CI: 4,09; 214,92), p = 0,0008, NNH = 6 (95% CI: 5; 9), przy czym istotne statystycznie różnice odnotowano dla wysypki jako poszczególnego zdarzenia: RR = 18,78 (95% CI: 2,54; 138,68), p = 0,0040, NNH = 10 (95% CI: 7; 18).

5.5.1.7 AEs bez względu na stopień nasilenia w badaniu *TAILOR*

W tabeli poniżej zebrano zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia, raportowane w badaniu *TAILOR*. W badaniu tym uwzględniono pacjentów z genem RAS typu dzikiego – wszyscy pacjenci oceniani w populacji bezpieczeństwa mieli więc niezmutowany gen RAS.

Tabela 54. AEs w bez względu na stopień nasilenia – populacja bezpieczeństwa (RASwt); CET+FOLFOX vs FOLFOX, badanie *TAILOR*.

AEs	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
AEs prowadzące do zgonu	194	8 (4,1%*)	199	5 (2,5%*)	1,64 (0,55; 4,93) p = 0,3772	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3729
Neutropenia	194	155 (79,9%)	199	149 (74,9%)	1,07 (0,96; 1,19) p = 0,2346	0,05 (-0,03; 0,13) p = 0,2330
Leukopenia	194	151 (77,8%)	199	146 (73,4%)	1,06 (0,95; 1,19) p = 0,3028	0,04 (-0,04; 0,13) p = 0,3016
Wysypka	194	118 (60,8%)	199	6 (3,0%)	20,17 (9,10; 44,72) p < 0,0001	0,58 (0,51; 0,65) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001

AEs	CET+FOLFOX		FOLFOX		CET+FOLFOX vs FOLFOX	
	N	n (%)	N	n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zmęczenie	194	75 (38,7%)	199	52 (26,1%)	1,48 (1,10; 1,98) p = 0,0088	0,13 (0,03; 0,22) NNH = 8 (5; 30) p = 0,0075
Hipokaliemia	194	61 (31,4%)	199	37 (18,6%)	1,69 (1,18; 2,42) p = 0,0040	0,13 (0,04; 0,21) NNH = 8 (5; 23) p = 0,0030
Trombocytopenia	194	90 (46,4%)	199	100 (50,3%)	0,92 (0,75; 1,13) p = 0,4447	-0,04 (-0,14; 0,06) p = 0,4436
Hipomagnezemia	194	35 (18,0%)	199	5 (2,5%)	7,18 (2,87; 17,94) p < 0,0001	0,16 (0,10; 0,21) NNH = 7 (5; 11) p < 0,0001
Trądzikopodobne zmiany skórne (ang. <i>dermatitis acneiform</i>)	194	31 (16,0%)	199	1 (0,5%)	31,80 (4,38; 230,65) p = 0,0006	0,15 (0,10; 0,21) NNH = 7 (5; 10) p < 0,0001
Zapalenie jamy ustnej	194	32 (16,5%)	199	14 (7,0%)	2,34 (1,29; 4,26) p = 0,0051	0,09 (0,03; 0,16) NNH = 11 (7; 32) p = 0,0033
Biegunka	194	70 (36,1%)	199	33 (16,6%)	2,18 (1,51; 3,13) p < 0,0001	0,19 (0,11; 0,28) NNH = 6 (4; 10) p < 0,0001
Niewydolność szpiku kostnego (ang. <i>bone marrow failure</i>)	194	17 (8,8%)	199	13 (6,5%)	1,34 (0,67; 2,69) p = 0,4072	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4055
Reakcje skórne	194	158 (81,4%)	199	16 (8,0%)	10,13 (6,30; 16,28) p < 0,0001	0,73 (0,67; 0,80) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
Wysypka trądzikopodobna	194	156 (80,4%)	199	16 (8,0%)	10,00 (6,22; 16,08) p < 0,0001	0,72 (0,66; 0,79) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
Reakcje związane z wlewem	194	95 (49,0%)	199	73 (36,7%)	1,33 (1,06; 1,68) p = 0,0148	0,12 (0,03; 0,22) NNH = 9 (5; 39) p = 0,0132

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych w grupie skojarzonej cetuksymabu z chemioterapią FOLFOX należały reakcje skórne (81%), wysypka trądzikopodobna (80%), neutropenia (80%) oraz leukopenia (78%). Ryzyko wystąpienia neutropenii oraz leukopenii było jednak podobne pomiędzy analizowanymi grupami, podobnie jak ryzyko trombocytopenii oraz wystąpienia niewydolności szpiku kostnego, natomiast największe różnice (istotne statystycznie) obserwowano dla zdarzeń niepożądanych związanych ze skórą: trądzikopodobnych zmian skórnych, w przypadku których obserwowano ponad 30-krotne zwiększenie ryzyka ich wystąpienia w grupie otrzymującej cetuksymab i chemiotera-

pię FOLFOX: RR = 31,80 (95% CI: 4,38; 230,65), p = 0,0006, NNH = 7 (95% CI: 5; 11) oraz wysypki (około 20-krotne zwiększenie ryzyka): RR = 20,17 (95% CI: 9,10; 44,72), p < 0,0001, NNH = 2 (95% CI: 2; 2). Ogółem, obserwowano 10-krotne zwiększenie ryzyka zdarzeń niepożądanych określanych ogólnie jako reakcje skórne: RR = 10,13 (95% CI: 6,30; 16,28), p < 0,0001, NNH = 2 (95% CI: 2; 2).

6 CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX – badania bez randomizacji

6.1 Badanie retrospektywne *Degirmencioglu 2019*

6.1.1 Opis metodyki włączonych badań

Przeprowadzony przegląd systematyczny umożliwił zidentyfikowanie 1 retrospektywnego badania obserwacyjnego, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo schematów leczenia zawierających bewacyzumab, cetuksymab lub panitumumab w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z genem RAS typu dzikiego: *Degirmencioglu 2019* (opisanego w publikacji *Degirmencioglu 2019*).

Było to badanie wieloośrodkowe, do którego włączano pacjentów z 18 ośrodków w Turcji. Łącznie zrekrutowano 238 pacjentów, spośród których 30 leczonych było cetuksymabem skojarzonym z chemioterapią FOLFOX (CET+FOLFOX), 62 cetuksymabem skojarzonym z chemioterapią FOLFIRI (CET+FOLFIRI), a 21 panitumumabem skojarzonym z chemioterapią FOLFOX (PAN+FOLFOX). W niniejszym rozdziale nie opisano wyników leczenia u pacjentów, u których zastosowano inne niż wymienione powyżej schematy leczenia (bewacyzumab + FOLFIRI, bewacyzumab + FOLFOX, panitumumab + FOLFIRI). Porównanie z CET+FOLFIRI na podstawie badań bez randomizacji nie było założone w metodyce raportu, ale ponieważ ta interwencja była również opisana we włączonych badaniach obserwacyjnych, jej wyniki przedstawiono informacyjnie, jako uzupełniające.

Szczegóły metodyki ocenianego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Charakterystyka metodyki badania *Degirmencioglu 2019*, CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX oraz vs CET+FOLFIRI.

Badanie	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTMIT	Punktacja w skali NOS [^]	Liczebność grup	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Degirmencioglu 2019</i>	retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIID	7*/9* Dobór pacjentów: 4* Czynniki zakłócające: 0* Ocena efektów zdrowotnych: 3*	łącznie: 238 PAN+FOLFOX: 21 CET+FOLFOX: 30 CET+FOLFIRI: 62	18 (Turcja)	bd.

[^] Newcastle-Ottawa Scale.

Badanie *Degirmencioglu 2019* było badaniem dobrej jakości, otrzymało 7 gwiazdek na 9 możliwych w skali NOS. Gwiazdki odjęto w ocenie podobieństwa badanych grup pod względem obecności czynników zakłócających, gdyż w dostępnej publikacji nie zostały umieszczone charakterystyki populacji oddzielnie dla kohort leczonych różnymi schematami leczenia, a jedynie łączna dla całej populacji badania.

6.1.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *Degirmencioglu 2019* włączano pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem jelita grubego bez mutacji genu KRAS. Chorzy musieli być poddani terapii w I linii z użyciem chemioterapii skojarzonej z terapią celowaną: bewacyzumabem, cetuksymabem lub panitumumabem. Wymagano, aby dokumentacja medyczna pacjentów była dostępna.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu *Degirmencioglu 2019* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 56. Zestawienie kryteriów selekcji pacjentów w badaniu bez randomizacji *Degirmencioglu 2019*.

Kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Jednostka choroba	<ul style="list-style-type: none"> przerzutowy rak jelita grubego histopatologicznie rozpoznany gruczolakorak z obecnym genem KRAS typu dzikiego 	
Leczenie	<ul style="list-style-type: none"> chemioterapia skojarzona z bewacyzumabem, cetuksymabem lub panitumumabem zastosowana w I linii leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono
Inne	<ul style="list-style-type: none"> dostępna dokumentacja medyczna 	

6.1.2.2 Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W publikacji *Degirmencioglu 2019* opisano charakterystykę zbiorczą dla całej populacji badania. Ponieważ nie przedstawiono oddzielnych danych dla podgrup leczonych różnymi schematami chemioterapii oraz przeciwciałami monoklonalnymi, w tabeli poniżej zdecydowano się przedstawić informacje zbiorcze.

Tabela 57. Charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu bez randomizacji *Degirmencioglu 2019*.

Kategoria	Dane
Dane demograficzne	
Wiek, średnia (SD) [lata]	58,0 (10,9)
Wiek, zakres	27-85
Płeć męska, n (%)	153 (64,5%)
Lokalizacja guza, n (%)	
Jelito ślepe	13 (5,5%)
Okreźnica wstępująca	28 (11,8%)
Okreźnica zstępująca	26 (10,9%)
Zgięcie esiczo-odbytnicze	66 (27,7%)
Odbytnica	89 (37,4%)
Okreźnica poprzeczna	16 (6,7%)
Przerzuty w momencie diagnozy	150 (63,0%)
Płuco	35 (14,7%)
Wątroba	125 (52,5%)
Rakowatość otrzewnej	32 (13,4%)
Inne (kości, mózg, jajnik)	10 (4,2%)
Schemat chemioterapii, n (%)	
FOLFIRI	136 (57,1%)
FOLFOX	102 (42,9%)
Przeciwciała monoklonalne, n (%)	
Bewacyzumab	114 (47,9%)
Panitumumab	32 (13,4%)
Cetuksymab	92 (38,7%)
Status genu KRAS, n (%)	
Typ dziki	200 (84,0%)
Typ dziki kodonu 13	8 (3,4%)
Typ dziki kodonów 12 i 13	30 (12,6%)

SD – odchylenie standardowe.

Większość chorych (64,3%) stanowili mężczyźni, a średnia wieku wynosiła 58 lat. Najczęściej guz jelita grubego zlokalizowany był w odbytnicy (37,4%) i w obrębie zgięcia esiczo-odbytniczego (27,7%). Większość (63%) pacjentów miała przerzuty stwierdzone już w momencie diagnozy, zlokalizowane najczęściej w wątrobie (52,5%). Chemioterapię według schematu FOFOX otrzymywało 42,9%, a według

schematu FOLFIRI 57,1% chorych. Cetuksymab stosowano u 92 (38,7%), a panitumumab u 32 (13,4%) pacjentów.

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

Pacjenci otrzymywali cetuksymab, panitumumab lub bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI lub FOLFOX (łącznie możliwe było 6 różnych schematów leczenia). Nie opisano szczegółowo dawkowania poszczególnych leków, podano jedynie informację, że schematy stosowane w poszczególnych ośrodkach uczestniczących w badaniu uznane zostały za standardowe.

6.1.4 Skuteczność kliniczna

6.1.4.1 Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby oceniano łącznie dla całej populacji badania oraz oddzielnie dla poszczególnych schematów leczenia. Uzyskane wyniki dla grup CET+FOLFOX, PAN+FOLFOX i CET+FOLFIRI zebrano w tabeli poniżej. Autorzy nie podali tego bezpośrednio, ale wyniki oceny przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego sugerują (np. mniejsza liczba zdarzeń PFS niż zdarzeń zgonów), że definicja PFS obejmowała jedynie wystąpienie zdarzeń progresji, a nie zdarzeń progresji lub zgonu (różniła się więc wobec standardowej definicji stosowanej w większości prób klinicznych).

Tabela 58 Przeżycie wolne od progresji choroby; CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX vs CET+FOLFIRI; badanie Degirmencioglu 2019.

Porównanie	CET+FOLFOX	PAN+FOLFOX	CET+FOLFIRI
Liczba zdarzeń, n/N (%*)	7/30 (23,3%)	10/21 (47,6%)	39/62 (62,9%)
Średni [^] czas PFS (95% CI) [miesiące]	29,1 (21,6; 36,5)	22,4 (12,2; 32,6)	18,0 (11,7; 24,3)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] autorzy nie opisali jasno, jakiego parametru dotyczyła wartość w tabeli, jednak informacje z tekstu publikacji oraz dane zaprezentowane na wykresach wskazują, że nie była to mediana, lecz średnia;

Progresja choroby występowała 2 razy częściej w grupie PAN+FOLFOX niż u pacjentów przyjmujących CET+FOLFOX (47,6% vs 23,3%), a średni czas wolny od progresji był o ponad 6 miesięcy krótszy (22,4 [95% CI: 12,2; 32,6] miesiąca vs 29,1 [95% CI: 21,6; 36,5] miesiąca). Odsetki zdarzeń progresji dla porównaniu CET+FOLFOX ze schematem CET+FOLFIRI wyniosły odpowiednio: 23,3% vs 62,9%, przy śred-

nim czasie bez progresji dłuższym o około 11 miesięcy wśród chorych otrzymujących cetuksymab z chemioterapią FOLFOX (29,1 vs 18,0 miesiąca).

Autorzy badania nie poddali ocenie statystycznej różnic pomiędzy interwencjami, a dostępne dane nie umożliwiały wykonania analizy typu czas do zdarzenia. Ponieważ w tym stadium zaawansowania choroby w odpowiednio długim okresie obserwacji progresja zostanie odnotowana u wszystkich pacjentów, bez możliwości uwzględnienia różnic w okresach obserwacji nie wykonano oceny statystycznej samej częstości zdarzeń. O zasadności takiego podejścia świadczą także różnice w długości obserwacji widoczne w analizie przeżycia całkowitego.

6.1.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite oceniano łącznie dla całej populacji badania oraz oddzielnie dla poszczególnych schematów leczenia. Uzyskane wyniki dla grup CET+FOLFOX, PAN+FOLFOX oraz CET+FOLFIRI zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 59 Przeżycie całkowite; CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX vs CET+FOLFIRI; badanie *Degirmencioglu 2019*.

Porównanie	CET+FOLFOX	PAN+FOLFOX	CET+FOLFIRI
Liczba zdarzeń, n/N (%*)	9/30 (30,0%)	10/21 (47,6%)	15/62 (24,2%)
Średnie^ OS (95% CI) [miesiące]	26,0 (10,0; 32,0)	26,8 (16,0; 35,5)	48,2 (40,0; 56,3)
Przeżycie całkowite 1-roczone, %	88,7%	70,6%	96,4%
Przeżycie całkowite 3-letnie, %	26,6%	42,4%	65,8%
Przeżycie całkowite 5-letnie, %	-	-	52,3%

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ autorzy nie opisali jasno, jakiego parametru dotyczyła wartość w tabeli, jednak informacje z tekstu publikacji oraz dane zaprezentowane na wykresach wskazują, że nie była to mediana, lecz średnia;

Zgony występowały rzadziej w grupie CET+FOLFOX niż u pacjentów otrzymujących PAN+FOLFOX (30,0% vs 47,6%), ale częściej w porównaniu do grupy CET+FOLFIRI (24,2%). Średni czas przeżycia był zbliżony między analizowanymi grupami CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX: 26,0 [95% CI: 10,0 vs 32,0] vs 26,8 [95% CI: 16,0; 35,5] miesiąca, natomiast w grupie CET+FOLFIRI wynosił 48,2 (95% CI: 40,0; 56,3) miesiąca. Odsetki przeżyć 1-roczych były nieco wyższe w przypadku schematu CET+FOLFOX (CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX, 88,7% vs 70,6%), z kolei 3-letnie przeżycie było wyższe u chorych otrzymujących PAN+FOLFOX (26,6% vs 42,4%). Najwyższe odsetki przeżycia 1-rocznego, 3-letniego

oraz 5-letniego obserwowano w grupie CET+FOLFIRI (96,4%, 65,8% oraz 52,3%). Autorzy badania nie analizowali jednak różnic między grupami pod względem tego punktu końcowego przy pomocy wskaźnika hazardu, a dostępne dane nie umożliwiały wykonanie analizy typu czas do zdarzenia.

6.1.4.3 Bezpieczeństwo

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych zostało przedstawione w grupach pacjentów wydzielonych ze względu na schemat przyjmowanej chemioterapii (FOLFOX lub FOLFIRI, bez względu na przyjmowane leczenie celowane) i ze względu na otrzymywane leczenie celowane (cetuksymab, panitumumab lub bewacyzumab, bez uwzględnienia przyjmowanej chemioterapii). Ze względu na brak właściwego porównania między grupami CET+FOLFOX, PAN+FOLFOX oraz CET+FOLFIRI, w niniejszym raporcie nie było możliwe zaprezentowanie danych dotyczących bezpieczeństwa z badania *Degirmencioglu 2019*.

6.2 Badanie retrospektywne *Köstek 2019*

Zidentyfikowano publikację *Köstek 2019*, w której oceniano skuteczność schematów leczenia zawierających cetuksymab lub panitumumab w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, z genem RAS typu dzikiego. Głównym celem badania była ocena wpływu terapii anty-EGFR skojarzonych z chemioterapią na utratę masy mięśniowej w leczeniu pierwszej i drugiej linii pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Badanie było retrospektywną próbą kliniczną, a dane pacjentów pozyskiwano z rekordów medycznych. Łącznie uwzględniono 56 pacjentów z analizowanych 115, a przyczynami wykluczenia były: kolejny nowotwór pierwotny, brak wyjściowego lub przynajmniej jednego z kolejnych wyników obrazowania CT, a także stwierdzenie w kolejnych badaniach CT progresji choroby. Badanie nie było projektowane jako próba z grupą kontrolną, a ocena wzajemnej efektywności wyróżnionych schematów została przeprowadzona niejako dodatkowo jako analiza wybranych podgrup/czynników prognostycznych OS/PFS.

Ogółem, 30 pacjentów uwzględnionych w badaniu otrzymywało cetuksymab, natomiast 26 - panitumumab. Spośród nich, w ramach I linii leczenia 6 chorych przyjmowało cetuksymab skojarzony z chemioterapią FOLFOX (CET+FOLFOX), 6 chorych otrzymywało panitumumab skojarzony z chemioterapią FOLFOX (PAN+FOLFOX), a 2 pacjentów było leczonych cetuksymabem skojarzonym z chemioterapią FOLFIRI (CET+FOLFIRI). W niniejszym raporcie nie opisano wyników leczenia u chorych, u których zastosowano inne schematy leczenia (panitumumab + FOLFIRI w leczeniu pierwszej linii, a także cetuksymab + FOLFOX, panitumumab + FOLFOX, cetuksymab + FOLFIRI oraz panitumumab + FOLFIRI w le-

czeniu drugiej linii). Porównanie z CET+FOLFIRI na podstawie badań bez randomizacji nie było założone w metodyce raportu, ale ponieważ ta interwencja była również opisana we włączonych badaniach obserwacyjnych, jej wyniki przedstawiono informacyjnie, jako uzupełniające.

Szczegóły metodyki ocenianego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Charakterystyka metodyki badania *Köstek 2019*, CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX / CET+FOLFIRI.

Badanie	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTMIT	Punktacja w skali NICE	Liczebność grup	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Köstek 2019</i>	retrospektywne badanie opisowe bez grupy kontrolnej	IIIE	3/8	łącznie: 56 CET+FOLFOX: 6 PAN+FOLFOX: 6 CET+FOLFIRI: 2	bd.	brak

Ogółem, badanie opisane w publikacji *Köstek 2019* było badaniem niskiej jakości, otrzymało 3 punkty w skali NICE. Punkty odjęto z powodu braku informacji o liczbie ośrodków, w których prowadzono badanie, a także za brak wyszczególnionych kryteriów włączenia. Ponadto, punkty zostały odjęte za brak jasnej definicji punktów końcowych. Badanie było retrospektywne, co również wpłynęło na brak punktów. Autorzy zaznaczyli, że badanie nie było sponsorowane i nie było konfliktu interesów.

W badaniu opisano charakterystykę zbiorczą dla całej populacji badania, nie zaprezentowano jednak oddzielnych danych dla podgrup leczonych różnymi schematami chemioterapii. Większość chorych stanowili mężczyźni (37 mężczyzn vs 19 kobiet), a mediana wieku wynosiła 61 lat (odstęp międzykwartylowy 59 – 63). Stan ogólny 42/56 (75%) pacjentów oceniano na bardzo dobry (0 punktów w skali ECOG), natomiast 14/56 (25%) otrzymało 1 punkt w skali ECOG. Mediana czasu obserwacji chorych w całej analizowanej populacji wynosiła 14,7 (zakres 7,9-19,7) miesiąca. Autorzy nie przedstawili informacji o dawkowaniu dla poszczególnych interwencji.

Jak wspomniano powyżej, główny cel badania opisanego w publikacji *Köstek 2019* różnił się od opisanego w niniejszym raporcie. Jednakże, autorzy podali wyniki dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów leczonych w grupach PAN+FOLFOX i CET+FOLFIRI w odniesieniu do grupy CET+FOLFOX, dla I linii leczenia (ale jedynie w ramach jednoczynnikowej analizy). W tabeli poniżej przedstawiono wyniki hazardu względnego dla PFS i OS dla porównania schematów leczenia CET+FOLFOX z PAN+FOLFOX oraz CET+FOLFOX z CET+FOLFIRI.

Tabela 61. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS), populacja RASwt; *Köstek 2019*, CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX/CET+FOLFIRI.

Punkt końcowy	CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX	CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI
PFS	HR = 0,56 (95%CI: 0,09; 3,70)*, p = 0,54	HR = 1,61 (95%CI: 0,18; 16,67)*, p = 0,67
OS	HR = 1,00 (95%CI: 0,17; 5,88;)*, p = 0,99	HR = 1,59 (95%CI: 0,17; 14,29)*, p = 0,68

* obliczono na podstawie dostępnych danych – w badaniu autorzy przedstawili wyniki w porównaniu do CET+FOLFOX, dlatego by przedstawić porównanie CET+FOLFOX vs pozostałe schematy, wynik HR przedstawiony w badaniu odwrócono.

Ogółem, wyniki dla czasu przeżycia wolnego od progresji były podobne pomiędzy grupami. Wartość hazardu względnego dla PFS dla oceny interwencji CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX wynosiła 0,56 (95%CI: 0,09; 3,70), a różnice nie były istotne statystycznie – p = 0,54. W odniesieniu do grupy CET+FOLFIRI, u pacjentów z grupy CET+FOLFOX odnotowano liczbowo większe ryzyko wystąpienia zdarzenia PFS, lecz różnice nie były znamienne statystycznie – HR = 1,61 (95%CI: 0,18; 16,67), p = 0,67.

W przypadku OS, wyniki również były podobne pomiędzy badanymi grupami. Wśród pacjentów z grupy CET+FOLFOX w porównaniu do grupy PAN+FOLFOX ryzyko zgonu było podobne: HR = 1,00 (95%CI: 0,17; 5,88;), p = 0,99. Natomiast w odniesieniu do grupy CET+FOLFIRI, u pacjentów otrzymujących cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX odnotowano liczbowo większe ryzyko wystąpienia zgonu, lecz różnice nie były istotne statystycznie – HR = 1,59 (95%CI: 0,17; 14,29), p = 0,68.

Podsumowując, badanie *Köstek 2019* nie było wysokiej jakości, populacja badanych grup była bardzo mała, zaś otrzymane wyniki nie wykazały istotności statystycznej. Wnioskowanie na temat wzajemnej efektywności ocenianych schematów na podstawie tego badania jest więc bardzo ograniczone.

6.3 Ocena wiarygodności zewnętrznej

W tabeli poniżej podsumowano zgodność przyjętych w badaniach *Degirmencioglu 2019* oraz *Köstek 2019* kryteriów włączenia pacjentów z kryteriami zdefiniowanymi w ramach niniejszej analizy.

Tabela 62. Ocena wiarygodności zewnętrznej badań *Degirmencioglu 2019* oraz *Köstek 2019*.

Przyjęte kryteria włączenia	<i>Degirmencioglu 2019</i>	<i>Köstek 2019</i>
rak jelita grubego	spełniono	spełniono
IV stopień zaawansowania, niemożliwe radykalne leczenie operacyjne	spełniono	spełniono
brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej	spełniono	spełniono (wyróżniona podgrupa 1 linii leczenia)
nieobecne mutacje w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz w genie BRAF V600E	nie sprecyzowano – podano, że uwzględniono 238 chorych z genem KRAS w typie dzikim, w tym: 200 (84,0%) określonych jako typ dziki, 8 (3,4%) jako typ dziki w kodonie 13, oraz 30 (12,6%) jako typ dziki w kodonach 12 i 13 nie przedstawiono informacji o statusie genu BRAF	uwzględniono chorych z genem RAS w typie dzikim (wykluczono mutacje genów KRAS/NRAS w eksonach 2 oraz 3 – nie testowano mutacji w eksonie 4) nie przedstawiono informacji o statusie genu BRAF
możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST	nie przedstawiono informacji	nie przedstawiono informacji
stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO	nie przedstawiono informacji	nie uwzględniano w kryteriach włączenia, ale charakterystyki wyjściowe całej ocenianej grupy wskazują, że uwzględniano chorych z oceną ECOG 0 lub 1
wiek powyżej 18. roku życia	Nie uwzględniano w charakterystykach włączenia, ale zakres wieku wskazuje na uwzględnienie dorosłych chorych (27-85 lat)	Nie uwzględniano w charakterystykach włączenia, ale mediana wraz z odstępem międzykwartylowym wskazują na udział dorosłych chorych: 61 (IQR: 59; 63) lata

W obu próbach uwzględniono chorych na przerzutowego raka jelita grubego i wyróżniono wyniki dla I linii leczenia. Populacja badania *Degirmencioglu 2019* została opisana jako KRASwt, nie podano jednak szczegółowej definicji. W drugim badaniu, *Köstek 2019*, uwzględniono pacjentów z genem RAS typu dzikiego, ale nie testowano obecności mutacji w 4 eksonie genów KRAS/NRAS. W obu badaniach nie podano informacji o statusie genu BRAF. W obu badaniach uwzględniano dorosłych chorych, choć nie stanowiło to kryterium włączenia. W przypadku próby *Köstek 2019* uwzględniono chorych ze stopniem sprawności 0 lub 1 według ECOG, natomiast w próbie *Degirmencioglu 2019* nie podano informacji o sprawności pacjentów.

7 CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI – badania z randomizacją

7.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano dwa badania z randomizacją, oceniające porównanie leczenia skojarzonego cetuksymabem ze schematem chemioterapii FOLFOX w porównaniu do cetuksymabu z chemioterapią FOLFIRI w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (mCRC, z ang. *metastatic colorectal cancer*): badanie *CECOG* (publikacja *Ocivirk 2010* oraz próba *CELIM* (publikacja główna *Folprecht 2010* oraz publikacja dodatkowa *Folprecht 2014*). Celem badania *CECOG* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX (oksalipatyna, 5-fluorouracyl (5-FU), kwas folinowy (FA)) w porównaniu do cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI (irynotekan, 5-FU, FA) w leczeniu pacjentów z mCRC, natomiast badanie *CELIM* miało na celu ocenę możliwości resekcji pierwotnie nieoperacyjnych przerzutów do wątroby u pacjentów z mCRC, po leczeniu systemowym cetuksymabem w skojarzeniu z FOLFOX w porównaniu z cetuksymabem w skojarzeniu z FOLFIRI. Ponieważ chorzy włączeni do badania *CELIM* wykazywali przerzutowy nowotwór (ograniczony do wątroby), a możliwość resekcyjności zmian po zastosowaniu leczenia systemowego nie było kryterium włączenia, ostatecznie badanie to włączono do raportu. Do publikacji *Folprecht 2014* nie udało się uzyskać dostępu do załączników ze względu na błąd w linkach na stronie wydawcy.

Obie próby kliniczne były wieloośrodkowymi badaniami II fazy, z randomizacją i bez zaślepienia (*open-label*). W badaniu *CECOG* przedstawiono analizę z odcięciem danych 31 stycznia 2008 r. W próbie *CELIM* podano okres randomizacji pacjentów, który wynosił od 2 grudnia 2004 r. do 27 marca 2008 r. W publikacji głównej badania *CELIM*, *Folprecht 2010*, przedstawiono analizę z odcięciem danych w maju 2009 r., zaś w publikacji *Folprecht 2014* – ocenę OS z grudnia 2012 r. W badaniu *CECOG* weryfikowano hipotezę wyższości leczenia skojarzonego cetuksymabu ze schematem chemioterapii FOLFOX nad skojarzeniem z chemioterapią FOLFIRI w odniesieniu do głównego punktu końcowego, czyli przeżycia bez progresji choroby ocenianego po 9 miesiącach leczenia. W badaniu *CELIM* testowano natomiast hipotezę wyższości leczenia cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią FOLFOX nad skojarzeniem z chemioterapią FOLFIRI w odniesieniu do odsetka odpowiedzi na leczenie (ang. *response rate*) jako głównego punktu końcowego. Wśród pozostałych punktów końcowych ocenianych w badaniu *CECOG* uwzględniono przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie i analizę bezpieczeństwa, nato-

miast w próbie *CELIM* – odsetek resekcji przerzutów, przeżycie bez progresji choroby oraz przeżycie całkowite.

W badaniu *CECOG* podano, że zarówno analiza skuteczności jak i bezpieczeństwa została wykonana w populacji ITT (z ang. *Intention-To-Treat*), zdefiniowaną jednak jako wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia. Definicja ta zatem odpowiada populacji mITT. W próbie *CELIM* analizę skuteczności przeprowadzano w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną pełną dawkę leczenia (wykluczając tym samym dwóch pacjentów, u których w trakcie podawania pierwszej dawki nastąpiła reakcja alergiczna, w wyniku której doszło do natychmiastowego przerwania leczenia), natomiast analizę bezpieczeństwa – w populacji wszystkich chorych, którzy rozpoczęli leczenie (włączając tych, którzy nie przyjęli jednej pełnej dawki).

W badaniu *CECOG* próbę zaplanowano tak, aby do każdego z ramion badania włączyć po 75 pacjentów w celu osiągnięcia odpowiedniej precyzji dla oceny różnicy pomiędzy grupami w 9-miesięcznym PFS. Oszacowano, że spełnienie tego założenia pozwoliłoby na uzyskanie 95% przedziału ufności dla różnicy PFS w zakresie nie większym niż $\pm 16\%$, zakładając do 5% ocenzurowanych przypadków oraz 50-60% przypadków PFS w obu ramionach badania.

W próbie *CELIM*, przy założeniu oczekiwanego odsetka odpowiedzi na poziomie 60% w ramieniu cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią, zaplanowano włączenie do randomizacji 108 pacjentów (po 54 pacjentów w każdej z grup). Autorzy założyli, że przy różnicy pomiędzy grupami w odpowiedzi na leczenie wyższej niż 10%, założona liczebność próby umożliwi wykluczenie z 85% prawdopodobieństwem przyjęcia mniej skutecznej terapii jako terapii eksperymentalnej dla przyszłych badań (ang. „*pick the winner*” design).

W badaniu *CECOG* brało udział w sumie 28 ośrodków z 13 krajów, natomiast w próbie *CELIM* – 16 ośrodków z Niemiec oraz 1 ośrodek z Austrii. Zarówno próba *CECOG* jak i *CELIM*, były badaniami umiarkowanej jakości, uzyskując 3/5 punktów w skali Jadad. Informacje o metodyce obu badań podsumowuje kolejna tabela.

Tabela 63. Charakterystyka metodyki badań *CECOG (Ocvirk 2010)* i *CELIM (Folprecht 2010, Folprecht 2014)*, CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI .

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>CECOG (Ocvirk 2010)</i>	<i>superiority</i>	IIA/ 3 (R2; B0; W1)	nie przedstawiono dokładnych danych^^	tak	34 vs 28^	mITT*	28 ośrodków w 13 krajach	Central European Cooperative Oncology Group
<i>CELIM (Folprecht 2010, Folprecht 2014)</i>	<i>superiority</i>	IIA/ (R2; B0; W1)	nie przedstawiono dokładnych danych^^^	tak	poddani leczeniu (populacja bezpieczeństwa): 54 vs 55 populacja włączona do analizy skuteczności: 53 vs 53	mITT	17 ośrodków w 2 krajach	Oficjalny sponsor: GWT-TUD GmbH; Wsparcie w postaci grantów: Merck KGaA, Pfizer oraz Sanofi-Aventis

CECOG Central European Co-operative Oncology Group;

^ liczebność populacji *KRAS wild-type*;

* badacze, podali, że analizy skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT, którą jednak zdefiniowano jako chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leczenia;

^^ przedstawiono wyniki oceny 9-miesięcznego i 12-miesięcznego PFS, więc okres obserwacji był dłuższy niż 12 miesięcy, ale nie podano dokładnej wartości;

^^^ zaplanowano 8 cykli leczenia (czyli 16 tygodni), z możliwością kontynuowania leczenia do maksymalnie 2 lat w przypadku braku możliwości resekcji.

W badaniu *CECOG* przeprowadzono centralną randomizację ze stratyfikacją ze względu na ośrodek, liczbę narządów z przerzutami oraz wcześniejszą terapię neo/adjuwantową, natomiast w badaniu *CELIM* – centralną randomizację ze stratyfikacją ze względu na przyjęte kryterium nieresekcyjności przerzutów, liczbę przerzutów, wykorzystanie w ocenie resekcyjności pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, ang. *positron-emission tomography*) oraz status ekspresji receptorów EGFR.

W momencie przeprowadzania kwalifikacji do badania związek mutacji *KRAS* ze skutecznością leczenia skojarzonego cetuksymabem z chemioterapią nie był udowodniony na podstawie randomizowanych badań, dlatego w badaniu *CECOG* decyzja o wyodrębnieniu subpopulacji pacjentów z tą mutacją została podjęta już po zakończeniu kwalifikacji. Podobnie w badaniu *CELIM* – analizę podgrup *KRAS* przeprowadzono retrospektywnie, a ocenę skuteczności terapii CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI w populacji pacjentów bez mutacji w genie *KRAS* przedstawiono jedynie krótko (wyniki jedynie dla PFS oraz OS) w publikacji dodatkowej *Folprecht 2014*.

Retrospektywna analiza skuteczności i bezpieczeństwa leczenia w zależności od obecności mutacji *KRAS* (*KRAS wild-type* vs *KRAS mutant*) w badaniu *CECOG* została przeprowadzona wśród pacjentów

z dostępnym materiałem histopatologicznym guza, zaś w badaniu *CELIM* – przy użyciu dwóch niezależnych metod: bezpośredniego sekwencjonowania DNA oraz za pomocą zestawu *DxS KRAS Mutation Test Kit*. W niniejszym raporcie, gdzie było to możliwe, przedstawiono wyłącznie wyniki w subpopulacji pacjentów KRASwt (z ang. *KRAS wild-type*).

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat liczby pacjentów poddanych randomizacji, włączonych do poszczególnych analiz oraz przerywających przedwcześnie leczenie wraz z powodami jego zakończenia.

Tabela 64. Przepływ pacjentów w badaniach *CECOG (Ocvirk 2010)* i *CELIM (Folprecht 2010)*.

	CECOG		CELIM		
	CET+FOLFOX, n (%) [^]	CET+FOLFIRI, n (%) [^]	CET+FOLFOX, n (%) [^]	CET+FOLFIRI, n (%) [^]	
Zakwalifikowani	156		114		
Poddani randomizacji (populacja ITT)	77	78	56	55	
Poddani leczeniu (populacja mITT) ^{^^}	77	74	54	55	
Progresja choroby (PD)	47 (61%)	49 (66%)	bd.	bd.	
Zdarzenie niepożądane (AE)	13 (17%)	9 (12%)	1 ^{^^^}	1 ^{^^^}	
Zgon	3 (4%)	5 (7%)	bd.	1 ^{^^^^}	
Przerwanie leczenia	Wycofanie zgody	5 (6,5%)	2 (3%)	bd.	
	Niestosowanie się do zaleceń (<i>non compliance</i>)	4 (5%)	2 (3%)	bd.	
	Utrata z obserwacji	0 (0%)	1 (1%)	bd.	bd.
	Inne	2 (3%)	5 (7%)	bd.	bd.
Kontynuacja leczenia w momencie odcięcia danych (<i>CECOG</i> - 31.01.2008 r.)	3 (4%*)	1 (1%*)	bd.	bd.	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w obu badaniach dane zostały przedstawione dla populacji ITT, ponieważ w publikacji *Ocvirk 2010* dla badania *CECOG* oraz w publikacjach *Folprecht 20140* i *Folprecht 2014* dla badania *CELIM* nie wyodrębniono danych dotyczących przepływu chorych dla populacji KRA-Swt;

^{^^} w badaniu *CELIM* populacja, w której oceniano bezpieczeństwo obejmowała wszystkich pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie (54 vs 55), natomiast populacja skuteczności – wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną pełną dawkę leczenia (53 vs 53);

^{^^^} w badaniu *CELIM* 1 pacjent z grupy CET+FOLFOX oraz 1 pacjent z grupy CET+FOLFIRI przerwali leczenie z powodu reakcji alergicznej w trakcie przyjmowania pierwszej dawki (przerwanie leczenia nastąpiło w trakcie przyjmowania dawki leku);

^{^^^^} w badaniu *CELIM* odnotowano jako przerwanie leczenia przed przyjęciem 1 dawki leku przypadek zgonu pacjenta z powodu zatoru płucnego;

PD z ang. *Progressive Disease*;

AE z ang. *Adverse Events*.

Ponieważ ani w próbie *CECOG*, ani w próbie *CELIM* nie przedstawiono przepływu dla populacji KRASwt, zdecydowano się zaprezentować informacje na temat populacji ogólnej badania. Ogółem do badania *CECOG* zakwalifikowano 156 pacjentów, natomiast do badania *CELIM* – 114 pacjentów.

W próbie *CECOG* po przeprowadzeniu randomizacji 77 chorych zostało przypisanych do grupy otrzymującej cetuksymab i FOLFOX, a 78 pacjentów do grupy leczonej cetuksymabem i FOLFIRI. W pierwszej grupie przypisane leczenie otrzymali wszyscy pacjenci, natomiast w drugiej 74 z 78 chorych. Do najczęstszych przyczyn przedwczesnego przerwania terapii należały progresja choroby oraz zdarzenia niepożądane. Tylko jeden chory z grupy CET+FOLFIRI został utracony z obserwacji (*lost to follow-up*).

W badaniu *CELIM* po przeprowadzonej randomizacji przypisano 56 pacjentów do grupy leczonej cetuksymabem w skojarzeniu z FOLFOX oraz 55 chorych do grupy przyjmującej cetuksymab i FOLFIRI, przy czym dwóch chorych przydzielonych grupy CET+FOLFOX nie rozpoczęło w ogóle leczenia. W trakcie procedury podawania pierwszej dawki, rozpoczętej u 54 pacjentów z grupy CET+FOLFOX oraz 55 pacjentów z grupy CET+FOLFIRI, u jednego pacjenta z każdej grup doszło do reakcji alergicznej, która wymagała przerwania procedury. Ostatecznie, przypisane leczenie otrzymało 53 pacjentów w każdej z grup. Analizę skuteczności wykonano więc wśród chorych, którzy otrzymali przynajmniej 1 pełną dawkę leczenia, natomiast ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono wśród pacjentów, u których podjęto próbę leczenia.

Ocenę jakości badań *CECOG* oraz *CELIM* przeprowadzono przy użyciu zalecanego narzędzia *Cochrane Collaboration*. Zarówno w badaniu *CECOG*, jak i *CELIM* za niskie uznano ryzyko, które może wynikać z oceny procedury randomizacji i selektywnej prezentacji wyników oraz oceny przeżycia całkowitego. Również w przypadku obu badań, z uwagi na brak odpowiednich informacji oraz brak zaślepienia za niejasne uznano ryzyko związane z oceną zdarzeń niepożądanych, zaś za wysokie – ryzyko związane z zaślepieniem pacjentów i personelu medycznego.

W próbie *CECOG* nie podano informacji dotyczących sposobów i procedur mających na celu utajenie randomizacji, w związku z czym ryzyko związane z tym punktem oceniono jako niejasne. W badaniu *CELIM* nie dokonano zaślepienia, więc było wiadome, które leczenie otrzyma dany pacjent, natomiast samą procedurę randomizacji zlecono zewnętrznemu podmiotowi, który przeprowadził randomizację przy pomocy komputerowo generowanych list, dlatego też ryzyko wystąpienia błędu systematycznego uznano za niskie.

W przypadku próby *CECOG*, ze względu na brak wyróżnienia niezależnej komisji weryfikującej, analizę wyników dotyczących PFS i ORR obarczono wysokim ryzykiem. W badaniu *CELIM* ze względu na brak informacji umożliwiających ocenę ryzyka dotyczącą tego punktu, zostało ono uznane za niejasne. Warto jednak dodać, że autorzy próby *CELIM* wspomnieli o prowadzonej w zaślepieniu ocenie wielkości przerzutów wątrobowych pacjentów pod kątem resekcyjności.

W badaniu *CECOG* za niejasne uznano również ryzyko związane z niekompletnością wyników. W przypadku próby *CELIM*, ryzyko związane z niekompletnością wyników także uznano za niejasne, gdyż badacze przedstawili jedynie informacje dotyczące liczby pacjentów włączonych do poszczególnych typów analiz, nie zamieszczono natomiast informacji dotyczących szczegółów o ewentualnej utracie pacjentów z obserwacji czy też przerwaniu leczenia.

W badaniu *CECOG* nie zidentyfikowano żadnych innych czynników, które mogłyby doprowadzić do wystąpienia błędu systematycznego. W próbie *CELIM* badacze wspomnieli o niejasnej definicji kwalifikowania lub dyskwalifikacji pacjentów odnośnie resekcyjności raka, jednak nie miało to znaczenia dla niniejszej analizy, z związku z czym ryzyko wystąpienia błędu uznano za niskie.

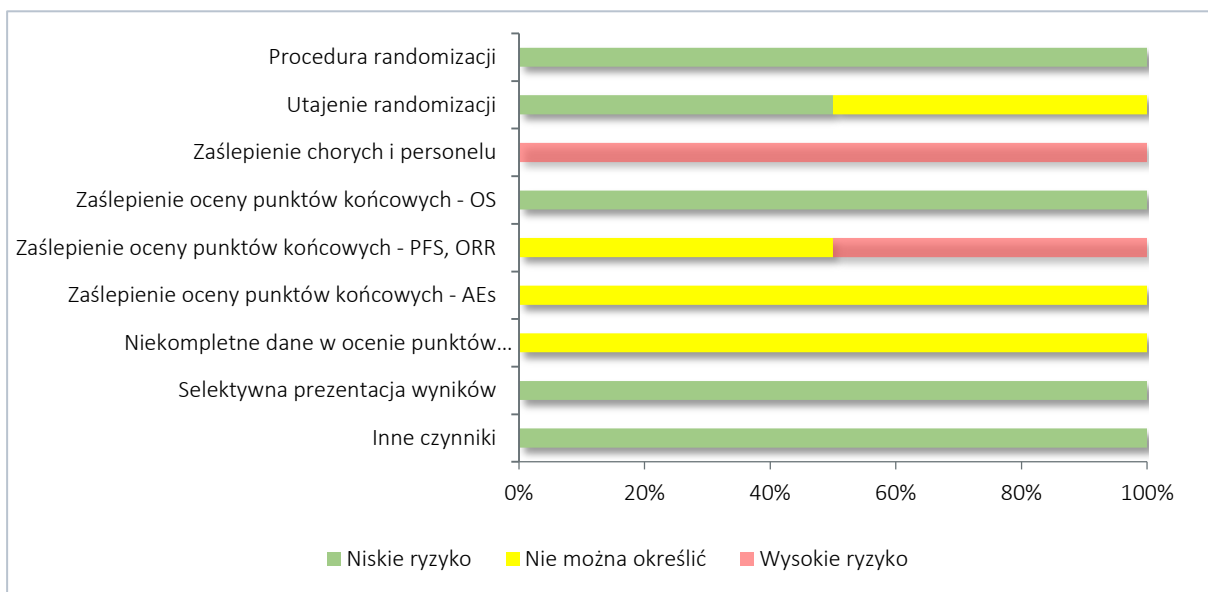
Szczegółowy wynik oceny został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 65. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach *CECOG* i *CELIM*, *CER+FOLFOX* vs *CET+FOLFIRI*, przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*.

		Ocena ryzyka błędu systematycznego i uzasadnienie	
		CECOG	CELIM
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)		randomizacja przeprowadzona centralnie 1:1 ze stratyfikacją uwzględniającą ośrodek, liczbę narządów z przerzutami oraz wcześniejsze leczenie neo/adjuwantowe	randomizacja przeprowadzona przy użyciu wygenerowanej komputerowo listy, ze stratyfikacją uwzględniającą kryterium nieresekcyjności, liczbę przerzutów, wykorzystanie w ocenie resekcyjności pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) oraz status ekspresji receptorów EGFR
	Utajenie randomizacji (<i>selection bias</i>)	brak zaślepienia, nie podano informacji umożliwiających taką ocenę	Nie zastosowano zaślepienia, lecz samą procedurę randomizacji zlecono zewnętrznemu podmiotowi, który przeprowadził randomizację przy pomocy komputerowo generowanych list
Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)		brak zaślepienia	brak zaślepienia
Zaślepienie oceny wyników (<i>detection bias</i>)	OS	OS jest w pełni obiektywnym i niezależnym od zaślepienia punktem końcowym	OS jest w pełni obiektywnym i niezależnym od zaślepienia punktem końcowym
	PFS, ORR	brak zaślepienia, nie wyróżniono niezależnej i zaślepionej komisji weryfikującej	brak informacji umożliwiających ocenę; autorzy próby wspomnieli, że ocena resekcyjności przerzutów na podstawie obrazu tomografii kompute-

		rowej (CT) była wykonywana w zaślepieniu
AEs	Ocena bezpieczeństwa obejmowała zróżnicowane kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs), w związku z czym podatność na błąd detekcji jest zróżnicowana, w zależności od charakteru zdarzenia lub ocenianej kategorii zdarzeń Brak zaślepienia może działać konserwatywnie na wyniki oceny ciężkich AEs, ponieważ wiedza o stosowaniu u pacjenta nowego, eksperymentalnego leku może zwiększać skłonność do podjęcia decyzji o hospitalizacji w przypadku wystąpienia AE	
Niekompletność wyników (attrition bias)	W badaniu analizy przeprowadzono w populacji mITT. Opisano szczegółowe przyczyny przedwczesnego przerwania terapii, które były podobne między grupami – z obserwacji utracono 1 pacjenta z grupy CET+FOLFIRI.	W badaniu analizy przeprowadzono w populacji mITT (chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 pełną dawkę zaplanowanego schematu leczenia). Nie podano szczegółowych informacji dotyczących przepływu pacjentów (w tym chorych, którzy przerwali leczenie)
Selektywna prezentacja wyników (reporting bias)	Podano informacje dla wszystkich istotnych punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa	Podano informacje dla wszystkich istotnych punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa
Inne czynniki (other bias)	Nie zidentyfikowano innych czynników ryzyka błędu systematycznego	Nie zidentyfikowano innych czynników ryzyka błędu systematycznego, istotnych w niniejszej analizie

Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu CECOG (Ocvirk 2010) i CELIM (Folprecht 2010, Folprecht 2014); CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI.



7.2 Charakterystyka włączonej populacji

7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Zarówno w badaniu CECOG jak i CELIM, włączano dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie, nieoperacyjnym i przerzutowym gruczolakorakiem jelita grubego (mCRC, z ang. *metastatic colorectal cancer*). W próbie CELIM, kwalifikowano pacjentów z brakiem przerzutów innych niż wątrobo-

we, i przerzuty te musiały spełniać kryterium nieresekcyjności. Nieresekcyjność przerzutów wątrobowych definiowano jako obecność ≥ 5 przerzutów lub przerzutów, które oceniono jako nienadające się technicznie do resekcji w opinii lokalnego chirurga i radiologa w oparciu o przewidywaną niewystarczającą pozostałość wątroby po zabiegu lub na podstawie jednego z następujących kryteriów: naciek wszystkich żył wątrobowych bądź naciek obu tętnic wątrobowych lub obu gałęzi żyły wrotnej. Oczekiwana resekcyjność po wykazaniu odpowiedzi na chemioterapię nie była rozważana jako kryterium włączenia, stąd chorzy z rozproszonymi (ang. *diffused*) przerzutami wątrobowymi byli również włączani, bez względu na to, czy badacz przewidywał wystąpienie resekcyjności po zastosowaniu leczenia. Pacjenci z synchronicznymi przerzutami do wątroby byli kwalifikowani, jeśli guz pierwotny został usunięty przed wdrożeniem chemioterapii.

Kryteria włączenia obejmowały ponadto stan sprawności. W badaniu *CECOG* kwalifikowano chorych mających < 2 punkty w skali ECOG oraz prawidłową czynność narządów – podobnie w próbie *CELIM*, w której do oceny użyto jednak innej skali – skali Karnofsky’ego. Kwalifikowano pacjentów ze stanem sprawności $\geq 80\%$ według tej skali, oraz z odpowiednią czynnością wątroby, nerek i szpiku kostnego.

Z próby *CECOG* wykluczano chorych z przerzutami do mózgu. W przypadku obu badań, pacjenci nie mogli mieć współwystępujących innych nowotworów złośliwych ani chorować w przeszłości (w przypadku badania *CECOG* – w okresie ostatnich 5 lat przed kwalifikacją). W próbie *CECOG* wyjątek stanowiły nowotwory skóry inne niż czerniak oraz rak szyjki macicy *in situ*. W odniesieniu do wcześniejszego leczenia, obie próby wykluczały pacjentów leczonych terapią ukierunkowaną na EGFR. W badaniu *CECOG* chorzy nie mogli stosować chemioterapii w leczeniu mCRC oraz terapii adjuwantowej oksaliplatyną lub irynotekaniem, natomiast w próbie *CELIM*, pacjenci nie mogli przyjmować wcześniejszej chemioterapii, z wyjątkiem chemioterapii adjuwantowej w odstępie ≥ 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, a także terapii antynowotworowej w okresie trwania badania. Dyskwalifikacji z badania podlegali także chorzy z innymi jednostkami chorobowymi – w obu badaniach wykluczano pacjentów z chorobą wieńcową. W próbie *CECOG* nie mogli wziąć udziału pacjenci, u których raportowano zawał serca w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania, a także chorzy z neuropatią > 1 stopnia. Z badania *CELIM* wykluczano zaś pacjentów z chorobą zapalną jelit. Do próby *CECOG* nie włączano także kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 66. Kryteria selekcji chorych do badania *CECOG* i *CELIM*; CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI.

Kryterium	<i>CECOG</i>	<i>CELIM</i>
Kryteria włączenia		
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ potwierdzony histopatologicznie gruczolakorak jelita grubego z przerzutami odległymi (mCRC, z ang. <i>metastatic colorectal cancer</i>) ▪ nieoperacyjne (<i>unsuitable for resection with curative-intent</i>) przerzuty raka 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjenci z nieresekcyjnymi, histologicznie potwierdzonymi przerzutami raka jelita grubego do wątroby ▪ Przez nieresekcyjność przerzutów wątrobowych rozumiano obecność przerzutów, które technicznie uznano za nieresekcyjne, lub obecność przynajmniej 5 przerzutów ▪ brak pozawątrobowych przerzutów
Czynność narządów wewnętrznych	<ul style="list-style-type: none"> ▪ prawidłowa czynność narządów 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ odpowiednia czynność wątroby, nerek i szpiku kostnego
Inne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 lat ▪ ECOG < 2 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 lat ▪ stan sprawności według skali Karnofsky'ego: $\geq 80\%$
Kryteria wyłączenia		
Zakres zmian chorobowych	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przerzuty do mózgu 	-
Wcześniejsza terapia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wcześniejsza chemioterapia w leczeniu choroby przerzutowej ▪ wcześniejsza terapia celowana na EGFR ▪ leczenie adjuwantowe oksaliplatiną lub irynotekanem[^] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wcześniejsza chemioterapia (z wyjątkiem chemioterapii adjuwantowej w odstępie ≥ 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania) ▪ wcześniejsza terapia celowana na EGFR ▪ współwystępująca terapia antynowotworowa
Choroby towarzyszące/ czynności narządów wewnętrznych	<ul style="list-style-type: none"> ▪ współwystępujący inny nowotwór złośliwy lub nowotwory złośliwe w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem raka skóry innego niż czerniak oraz rak <i>in situ</i> szyjki macicy) ▪ choroba wieńcowa lub zawał serca w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania ▪ neuropatia > 1 stopnia nasilenia ▪ niedrożność jelit lub nieswoiste zapalenie jelit (IBD, z ang. <i>inflammatory bowel disease</i>) w wywiadzie ▪ reakcja alergiczna ≥ 3 stopnia na którykolwiek składnik stosowanego w badaniu leczenia ▪ zabieg operacyjny (z wyjątkiem biopsji) lub naświetlanie w ciągu 4 tygodniu przed włączeniem do badania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ istotna klinicznie choroba wieńcowa, choroba zapalna jelit ▪ nowotwory złośliwe w wywiadzie
Inne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ciąża lub karmienie piersią 	-

[^] leczenie adjuwantowe 5-fluorouracylem było dopuszczalne, jeśli okres bez chemioterapii wynosił > 6 miesięcy.

7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zebrano dane dotyczące wyjściowej charakterystyki chorych uczestniczących w opisywanych próbach klinicznych. W badaniu *CECOG* przedstawiono wyniki dla populacji KRASwt, nato-

miast w próbie *CELIM* – wyniki dla całej populacji, przez wzgląd na brak wyszczególnionych danych pacjentów z brakiem mutacji w genie *KRAS*.

Tabela 67. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w populacji *KRASwt*; *CET+FOLFOX* vs *CET+FOLFIRI*; *CECOG* (*Ocivirk 2010*) i *CELIM* (*Folprecht 2010*).

Kategoria	CECOG		CELIM		
	CET+FOLFOX, N = 34	CET+FOLFIRI, N = 28	CET+FOLFOX, N = 56	CET+FOLFIRI, N = 55	
Płeć, n (%*)	Męska	22 (65%)	17 (61%)	36 (64,3%)	35 (63,6%)
	Żeńska	12 (35%)	11 (39%)	20 (35,7%)	20 (36,4%)
Wiek [lata]	Mediana (IQR)	62,5 (55; 67)	64,0 (56; 68)	65,1 (56,8; 70,7)	62,0 (56,1; 68,1)
	< 65 lat, n (%)	19 (56%)	17 (61%)	bd.	bd.
	> 65 lat, n (%)	15 (44%)	11 (39%)	bd.	bd.
ECOG, n (%)	0	20 (59%)	17 (61%)	bd.	bd.
	1	14 (41%)	11 (39%)	bd.	bd.
Stopień zaawansowania guza pierwotnego, n (%*)	T1/2	bd.	bd.	6 (10,7%)	9 (16,4%)
	T3/4	bd.	bd.	48 (85,7%)	44 (80,0%)
	Nieznany	bd.	bd.	2 (3,6%)	2 (3,6%)
Ocena zaawansowania przerzutów wątrobowych z zastosowaniem PET [^] , n (%*)	Tak	bd.	bd.	9 (16,1%)	11 (20,0%)
	Nie	bd.	bd.	47 (83,9%)	44 (80,0%)
Klasyfikacja guza pierwotnego wg klasyfikacji UICC, n (%*)	I – II	bd.	bd.	10 (17,9%)	5 (9,1%)
	III	bd.	bd.	2 (3,6%)	8 (14,5%)
	IV	bd.	bd.	42 (75,0%)	39 (70,9%)
	Nieznana	bd.	bd.	2 (3,6%)	3 (5,5%)
Lokalizacja guza pierwotnego, n (%*)	Okrężnica	26 (76%)	15 (54%)	34 (60,7%)	27 (49,1%)
	Odbytnica	8 (24%)	13 (46%)	21 (37,5%)	28 (50,9%)
	Nieznana	bd.	bd.	1 (1,8%)	0 (0,0%)
Przerzuty ^{^^} , n (%)		17 (50%)	18 (64%)	bd.	bd.
Liczba narządów z przerzutami, n (%) ^{^^^}	1-2	28 (82%)	23 (82%)	bd.	bd.
	> 2	6 (18%)	5 (18%)	bd.	bd.
Miejsce przerzutów odległych, n (%*)	Jelita	3 (9%)	6 (21%)	-	-
				liczba przerzutów, n (%):	liczba przerzutów, n (%):
	Wątroba	30 (88%)	24 (86%)	ogółem: 56 (100%)	ogółem: 55 (100%)
				<5: 13 (23,2%)	<5: 17 (30,9%)
				5–10: 31 (55,4%)	5–10: 27 (49,1%)
			>10: 11 (19,6%)	>10: 8 (14,5%)	

Kategoria	CECOG		CELIM		
	CET+FOLFOX, N = 34	CET+FOLFIRI, N = 28	CET+FOLFOX, N = 56 nieznana: 1 (1,8%)	CET+FOLFIRI, N = 55 nieznana: 3 (5,5%)	
Płuca	11 (32%)	10 (36%)	-	-	
Węzły chłonne klatki piersiowej	2 (6%)	2 (7%)	-	-	
Węzły chłonne jamy brzusznej	9 (26%)	8 (29%)	-	-	
Kości	0 (0%)	1 (4%)	-	-	
Inne	5 (15%)	3 (11%)	-	-	
Pierwotne kryterium nieresekcyjności ^{****} , n (%*)	nieoperacyjny (ang. <i>technically unresectable</i>)	bd.	bd.	31 (55,4%)	30 (54,5%)
	≥5 przerzutów do wątroby	bd.	bd.	25 (44,6%)	25 (45,5%)
Status mutacji w genie KRAS ^{*****} , n (%*)	brak mutacji (<i>wild-type</i>)	34 (100%)	28 (100%)	35 (62,5%)	35 (63,6%)
	obecna mutacja	-	-	15 (26,8%)	14 (25,5%)
Status mutacji w genie KRAS lub BRAF, n (%*)	brak mutacji w KRAS i BRAF (<i>wild-type</i>)	bd.	bd.	33 (58,9%)	34 (61,8%)
	obecna mutacja w KRAS lub BRAF	bd.	bd.	17 (30,4%)	15 (27,3%)
Czas trwania choroby [mies.]	CRC, mediana (IQR)	2,2 (1-18)	1,8 (1-6)	bd.	bd.
	mCRC, mediana (IQR)	1,1 (1-2)	1,0 (1-2)	bd.	bd.
Status EGFR, n (%*)	Wykrywalny	21 (62%)	20 (71%)	40 (71,4%)	41 (74,5%)
	Niewykrywalny	10 (29%)	4 (14%)	16 (28,6%)	14 (25,5%)
	Nie do oceny	3 (9%)	4 (14%)	bd.	bd.
≥ 1 wcześniejsza terapia	31 (91%)	22 (79%)	bd.	bd.	
Wcześniejsze leczenie, n (%*)	CTH adjuwantowa ¹	9 (26%)	2 (7%)	tak ² : 6 (10,7%) nie: 48 (85,7%) nieznane: 2 (3,6%)	tak ² : 12 (21,8%) nie: 42 (76,4%) nieznane: 1 (1,8%)
	Radioterapia adjuwantowa	bd.	bd.	tak: 1 (1,8%) nie: 54 (96,4%) nieznane: 1 (1,8%)	tak: 8 (14,5%) nie: 47 (85,5%) nieznane: 0 (0,0%)
	Leczenie chirurgiczne	30 (88%)	22 (79%)	bd.	bd.
	Inne	3 (9%)	2 (7%)	bd.	bd.
Wcześniejsza resekcja	Tak	bd.	bd.	9 (16,1%)	5 (9,1%)

Kategoria	CECOG		CELIM		
	CET+FOLFOX, N = 34	CET+FOLFIRI, N = 28	CET+FOLFOX, N = 56	CET+FOLFIRI, N = 55	
wątroby, n (%*)	Nie	bd.	bd.	46 (82,1%)	50 (90,9%)
	Nieznane	bd.	bd.	1 (1,8%)	0 (0,0%)

* w badaniu *CELIM* odsetek pacjentów obliczono na podstawie dostępnych danych

^ PET – pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography*)

^^ przerzuty raka wykryte w ciągu 1 miesiąca od rozpoznania;

^^^ do badania *CELIM* włączano pacjentów z przerzutami tylko do wątroby;

^^^^ w przypadku spełnienia przez pacjenta obu kryteriów nieresekcyjności, badacz dokonywał wyboru głównego kryterium;

^^^^^ w badaniu *CELIM* pod względem statusu mutacji w genie *KRAS* przeanalizowano nowotwory 99 pacjentów: 50 w grupie CET+FOLFOX i 49 w grupie CET+FOLFIRI

1 3 pacjentów z rakiem odbytnicy otrzymało leczenie neoadjuwantowe;

2 chemioterapia adjuwantowa składała się z fluorouracylu z lub bez kwasu folinowego

CTH chemioterapia.

Autorzy badania *CECOG* przedstawili więcej szczegółów dotyczących analizowanej w niniejszym raporcie oceny skuteczności w populacji KRASwt. W przypadku obu badań ocena skuteczności prowadzonego leczenia w populacji KRASwt była przeprowadzana retrospektywnie. Autorzy badania *CECOG* przedstawili dane dotyczące tej populacji bardziej precyzyjnie – uwzględniono łącznie 62 chorych, z czego 34 znalazło się w grupie CET+FOLFOX, a 28 w grupie CET+FOLFIRI. W badaniu *CELIM* badacze raportowali jedynie liczbę pacjentów w podgrupach – 35 pacjentów w każdej z podgrup (odpowiednio 62,5% w grupie CET+FOLFOX i 63,6% w grupie CET+FOLFIRI) nie miało mutacji w genie *KRAS* (ang. *wild type*). Podano też, że u 33 (58,9%) chorych w grupie CET+FOLFOX i 34 (61,8%) w grupie CET+FOLFIRI odnotowano brak mutacji w genach *KRAS* i *BRAF*.

Próby kliniczne były do siebie zbliżone pod względem proporcji włączonej liczby kobiet i mężczyzn. W obu badaniach większość chorych stanowili mężczyźni – w próbie *CECOG* odpowiednio 65% w grupie CET+FOLFOX i 61% w grupie CET+FOLFIRI oraz w badaniu *CELIM*: 64,3% i 63,6%, zaś mediana wieku wśród pacjentów wynosiła około 63 lat. W próbie *CECOG* w obu grupach większość stanowili chorzy poniżej 65 roku życia.

W badaniu *CECOG* większą część zakwalifikowanych chorych stanowili pacjenci w dobrym stanie sprawności ogólnej – około 60% w obu grupach z ECOG = 0. W próbie *CELIM* autorzy nie raportowali danych odnośnie stanu sprawności pacjentów w skali ECOG, użyto jednak do oceny innej skali – skali Karnofsky'ego. Kwalifikowano pacjentów ze stanem sprawności $\geq 80\%$ według tej skali, co jest równoważne z zakresem od 0 do 1 w skali ECOG (*ESMO 2020*). Widać więc, że w obu próbach klinicznych kwalifikowano pacjentów z ogólnie dobrym stanem sprawności.

W badaniu *CECOG* mediana czasu trwania choroby CRC wśród włączonych chorych wynosiła około 2 miesięcy, a mediana czasu trwania choroby przerzutowej około 1 miesiąca. Najczęstszą lokalizacją

guza pierwotnego w badaniu była okrężnica – 76% przypadków w grupie CET+FOLFOX i 54% w grupie CET+FOLFIRI. W próbie *CELIM* guz pierwotny zlokalizowano w okrężnicy u 60,7% w grupie CET+FOLFOX i 49,1% w grupie CET+FOLFIRI, zaś u 37,5% chorych z grupy CET+FOLFOX i 50,9% w grupie CET+FOLFIRI guz pierwotny był zlokalizowany w odbytnicy. W badaniu *CELIM* przedstawiono dodatkowo dane dotyczące stopnia zaawansowania guza pierwotnego – u większości pacjentów był to stopień T3/4, odpowiednio 85,7% w grupie CET+FOLFOX i 80,0% w grupie CET+FOLFIRI. Według klasyfikacji UICC, przeważający odsetek pacjentów zakwalifikowano jako typ IV (75,0% vs 70,9%).

W próbie *CELIM* włączano chorych tylko z przerzutami wątrobowymi. W badaniu *CECOG* przerzuty nowotworu wykryte w ciągu miesiąca od postawienia rozpoznania były stwierdzane u więcej niż połowy pacjentów i najczęściej dotyczyły 1-2 narządów (82% w obu grupach). W obu analizowanych grupach u ponad 85% pacjentów przerzuty odległe CRC były zlokalizowane w wątrobie – widać więc, że w obu próbach klinicznych większość pacjentów objętych leczeniem miała przerzuty do wątroby. Odnośnie kryterium nieresekcyjności przerzutów do wątroby w badaniu *CELIM*, u ponad połowy chorych było spełnione w wyniku obecności przerzutów nieresekcyjnych (ang. *technically unresectable*): 55,4% w grupie CET+FOLFOX i 54,5% w grupie CET+FOLFIRI.

Obrazowanie pacjentów w próbie *CELIM* było skomplikowane ze względu na brak jednoznacznej definicji nieresekcyjności. Chorzy przed przystąpieniem do badania mieli wykonywaną tomografię komputerową (CT) z podaniem kontrastu, obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) oraz opcjonalnie, badanie z użyciem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET). Według badaczy, zastosowanie PET mogłoby zwiększyć czułość procesu selekcji pacjentów pod względem kryterium nieresekcyjności przerzutów wątrobowych. Z powodu braku wskazania refundacyjnego na to badanie w Niemczech, ocenę stopnia zaawansowania przerzutów wątrobowych za pomocą PET przeprowadzono jedynie u 16,1% pacjentów w grupie CET+FOLFOX oraz u 20,0% w grupie CET+FOLFIRI.

W obu badaniach oceniano status EGFR – w próbie *CECOG* ekspresja *EGFR* była wykrywalna u 62% pacjentów w grupie CET+FOLFOX oraz 71% w grupie CET+FOLFIRI, zaś w badaniu *CELIM* – 71,4% w grupie CET+FOLFOX i 74,5% w grupie CET+FOLFIRI. W badaniu *CELIM* przedstawiono dodatkowo dane dotyczące stopnia zaawansowania guza pierwotnego – u większości pacjentów był to stopień T3/4, odpowiednio 85,7% w grupie CET+FOLFOX i 80,0% w grupie CET+FOLFIRI. Według klasyfikacji UICC, przeważający odsetek pacjentów zakwalifikowano jako typ IV (75,0% vs 70,9%).

W próbie *CECOG* 91% pacjentów w grupie CET+FOLFOX oraz 79% chorych w grupie CET+FOLFIRI otrzymało przynajmniej jedną z dozwolonych terapii. Większość analizowanych pacjentów otrzymała także leczenie chirurgiczne, odpowiednio 88% i 79%. W badaniu *CELIM* większość pacjentów nie otrzymała leczenia adjuwantowego – w odniesieniu do chemioterapii adjuwantowej: 85,7% w grupie CET+FOLFOX i 76,4% w grupie CET+FOLFIRI, oraz w przypadku radioterapii adjuwantowej: 96,4% w grupie CET+FOLFOX i 85,5% w grupie CET+FOLFIRI. Dodatkowo, u większości pacjentów nie dokonano wcześniejszej resekcji wątroby (82,1% w grupie CET+FOLFOX i 90,9% w grupie CET+FOLFIRI). Można więc zaobserwować, że choć w badaniu dopuszczono możliwość zastosowania wcześniejszego leczenia adjuwantowego, to jednak niewielki odsetek pacjentów otrzymywał takie leczenie. Co za tym idzie, większość pacjentów biorących udział w badaniu *CELIM* była pod tym względem zbliżona do zestawianego z nim badania *CECOG*, w którym leczenie adjuwantowe (nie zawierające oksaliplatyny lub irynotekanu, których stosowanie w ramach terapii adjuwantowej były zabronione zgodnie z kryteriami włączenia) prowadzono u 26% chorych w grupie CET+FOLFOX oraz u 7% w CET+FOLFIRI.

W przypadku obu prób klinicznych autorzy zaznaczyli, że chorzy w poszczególnych grupach badania byli zbalansowani pod względem cech klinicznych i demograficznych.

7.2.3 Ocena wiarygodności zewnętrznej

W tabeli poniżej podsumowano zgodność przyjętych w badaniach *CECOG* oraz *CELIM* kryteriów włączenia pacjentów z kryteriami zdefiniowanymi w ramach niniejszej analizy.

Tabela 68. Ocena wiarygodności zewnętrznej badań *CECOG* i *CELIM*.

Przyjęte kryteria włączenia	<i>CECOG</i>	<i>CELIM</i>
rak jelita grubego	spełniono	Spełniono
IV stopień zaawansowania, niemożliwe radykalne leczenie operacyjne	spełniono	Spełniono
brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej	spełniono	Spełniono
nieobecne mutacje w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz w genie BRAF V600E	nie uwzględniano w kryteriach włączenia Przedstawiono wyniki w podgrupie chorych z KRASwt (wykluczenia mutacji w eksonie 2)	nie uwzględniano w kryteriach włączenia Przedstawiono część wyników w podgrupie chorych z KRASwt (wykluczenia mutacji w kodonach 12/13/61 eksonu 2)
możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST	nie precyzowano	nie precyzowano

stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO	spełniono	spełniono (podano kryterium analogiczne wg skali Karnofsky'ego) (ESMO 2020)
wiek powyżej 18. roku życia	spełniono	Spełniono

W większości populacji badań *CECOG* oraz *CELIM* spełniały przyjęte kryteria włączenia. W obu badaniach nie precyzowano kryterium obecności mierzalnej choroby. W obu przypadkach przedstawiono także wyniki w populacji KRASwt. W obu badaniach populacja ta była określana jedynie w odniesieniu do analizy eksonu 2 genu KRAS.

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

W obu opisywanych próbach klinicznych wszyscy pacjenci zakwalifikowani do badania otrzymywali cetuksymab w dawce 400 mg/m² w pierwszym dniu badania, a następnie 250 mg/m² raz w tygodniu. Chorzy włączeni do ramienia CET+FOLFOX otrzymywali ponadto schemat chemioterapii FOLFOX-6 podawany co 2 tygodnie, na który składały się: oksaliplatyna podawana w dawce 100 mg/m² w pierwszym dniu oraz kwas folinowy [FA] w dawce 400 mg/m² (w badaniu *CECOG* FA typ racemiczny w dawce 400 mg/m² lub formę L w dawce 200 mg/m²), i fluorouracyl [5-FU] w początkowym bolusie 400 mg/m² i 2400 mg/m² w ciągłym wlewie przez 46 godzin. Pacjenci w grupie CET+FOLFIRI oprócz cetuksymabu otrzymywali również chemioterapię w schemacie FOLFIRI, która uwzględniała podawanie irynotekanu w dawce 180 mg/m² z 5-FU/FA w dawkowaniu, jak opisano powyżej.

W próbie *CECOG* dopuszczano redukcję dawek, opóźnienie podania leczenia oraz pominięcie maksymalnie dwóch kolejnych dawek cetuksymabu w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych w postaci reakcji skórnych 3 stopnia nasilenia. Redukcja dwóch dawek irynotekanu lub oksaliplatyny była dozwolona, ale przy kolejnej następowało przerywanie leczenia. Z kolei w przypadku cetuksymabu dopuszczano kontynuowanie terapii. Redukcja dawek była trwała. W badaniu *CELIM* nie uwzględniono możliwości redukcji dawek leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę interwencji stosowanych w obu badaniach.

Tabela 69. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach *CECOG* (Ocvirk 2010) i *CELIM* (Folprecht 2010, Folprecht 2014)

	CET+FOLFOX	CET+FOLFIRI
Dawkowanie	cetuksymab [CET]: 400 mg/m ² w 1 dniu, następnie 250 mg/m ² raz w tygodniu	
	Schemat FOLFOX-6 podawany co 2 tygodnie:	Schemat FOLFIRI:

	CET+FOLFOX	CET+FOLFIRI
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ oksaliplatyna (100 mg/m² w 1 dniu) i ▪ kwas folinowy [FA][^] (400 mg/m² [racemiczny] lub 200 mg/m² [forma-L]) i ▪ fluorouracyl [5-FU] (bolus 400 mg/m² + 2400 mg/m² w infuzji ciągłej przez 46 h) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ irynotekan (180 mg/m²) i ▪ kwas folinowy [FA] (400 mg/m² [racemiczny] lub 200 mg/m² [forma-L]) i ▪ fluorouracyl [5-FU] (bolus 400 mg/m² + 2400 mg/m² w infuzji ciągłej przez 46 h)
	Dopuszczano redukcję dawki, opóźnienie podania leczenia oraz ominięcie maksymalnie dwóch kolejnych dawek cetuksymabu w przypadku wystąpienia reakcji skórnych 3 stopnia.	
Modyfikacja leczenia	<p><i>CECOG</i> Redukcje dwóch dawek irynotekanu lub oksaliplatyny były dozwolone, następnie przerywano leczenie (w przypadku cetuksymabu kontynuacja terapii była możliwa). Redukcje dawek były stałe.</p> <p><i>CELIM</i> Nie zastosowano modyfikacji dawek leczenia.</p>	

CET cetuksymab;

FA kwas folinowy (z ang. *folinic acid*);

5-FU fluorouracyl (z ang. *5-fluorouracil*);

[^] w badaniu *CECOG* w interwencji stosowano typ racemiczny FA w dawce 400 mg/m² lub formę L w dawce 200 mg/m².

W badaniu *CECOG* pacjenci otrzymywali leczenie skojarzone przez 6 miesięcy, a następnie kontynuowano terapię cetuksymabem. Leczenie przerywano w przypadku wystąpienia progresji choroby.

W próbie *CELIM* leczenie zaplanowano na 8 cykli, po których interdyscyplinarny zespół na podstawie CT dokonywał oceny resekcyjności przerzutów w wątrobie. Resekcja miała być wykonywana w ciągu 4-6 tygodni od ostatniego cyklu leczenia. U pacjentów z nieoperacyjnymi przerzutami wątrobowymi kontynuowano leczenie do momentu wystąpienia progresji choroby – oceniany dokonywano pod kątem resekcyjności co 4 cykle, maksymalnie przez 2 lata. Po przeprowadzeniu resekcji kontynuowano leczenie przez 6 cykli.

7.4 Skuteczność kliniczna

W publikacji *Ocvirk 2010* przedstawiono wyniki badania *CECOG* z datą odcięcia danych 31 stycznia 2008 r. W publikacji *Folprecht 2010* przedstawiono dane z próby *CELIM* dla odcięcia danych z maja 2009 r., zaś w publikacji *Folprecht 2014* przedstawiono ocenę OS z grudnia 2012 r.

W tabelach poniżej zamieszczono definicje poszczególnych punktów końcowych ocenionych w obydwu badaniach.

Tabela 70. Definicje punktów końcowych stosowanych w badaniach *CECOG* (*Ocvirk 2010*) i *CELIM* (*Folprecht 2010*).

Punkt końcowy [^]	<i>CECOG</i>	<i>CELIM</i>
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang.	Punkt końcowy zdefiniowany jako czas od randomizacji do progresji nowotworu ocenianej przy użyciu	Brak wyszczególnionej definicji ocenianego PFS

<i>Progression-Free Survival</i>)	kryteriów RECIST lub zgonu	
Odpowiedź na leczenie	Odpowiedź na leczenie oceniana przy pomocy kryteriów RECIST, w tym ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie (suma całkowitej oraz częściowej odpowiedzi)	
Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>Overall Survival</i>)	Punkt końcowy zdefiniowany jako czas od randomizacji do zgonu [^]	
Odsetek resekcji przerzutów do wątroby R0 (z ang. <i>R0 resection rate</i>)	-	Odsetek chorych, u których po leczeniu udało się przeprowadzić resekcję R0
Zdarzenia niepożądane (AEs, z ang. <i>Adverse Events</i>)	Ocenę zdarzeń niepożądanych przeprowadzono przy użyciu terminologii <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (wersja 3) oraz MedDRA (z ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)	Ocenę zdarzeń niepożądanych przeprowadzono przy użyciu terminologii <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria</i> (wersja 2)

RECIST z ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*;

[^] w badaniu *CECOG* jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano przeżycie wolne od chorób (PFS), natomiast w próbie *CELIM* – odpowiedź na leczenie;

^{^^} w badaniu *CECOG* autorzy zaznaczyli, że pacjenci utraceni z obserwacji byli cenzorowani w momencie ostatniej oceny; w badaniu *CELIM* nie podano takiego doprecyzowania.

7.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Autorzy badań *CECOG* oraz *CELIM* przedstawili wyniki dla oceny przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupie chorych, uwzględniającej status mutacji *KRAS*. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny PFS odnalezione w badaniu *CECOG* oraz wyniki raportowane w badaniu *CELIM* dla populacji pacjentów *KRASwt*.

Tabela 71. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), populacja *KRASwt*; CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI; badania *CECOG* (*Ocvirk 2010*) i *CELIM* (*Folprecht 2014*).

Badanie	CET+FOLFOX, N = 34		CET+FOLFIRI, N = 28		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n (%)	mediana (95% CI) [mies.]	n (%)	mediana (95% CI) [mies.]		
<i>CECOG</i>	26 (76%)	9,1 (8,3; 11,1)	20 (71%)	8,4 (3,2; 11,3)	1,07 (0,79; 1,44) p = 0,6552	0,05 (-0,17; 0,27) p = 0,6531
<i>CELIM</i>	bd.	12,1 (5,2; 19,1)	bd.	11,5 (8,8; 14,1)	HR = 1,13 (0,69; 1,85)	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W próbie *CECOG* wykazano, że w subpopulacji *KRASwt* odsetek pacjentów z progresją choroby w 9. miesiącu obserwacji w grupie skojarzonego leczenia CET+FOLFOX wynosił 76%, a w grupie CET+FOLFIRI – 71%. Mediany PFS w obu ramionach badania były zbliżone i wynosiły odpowiednio 9,1 (95% CI: 8,3; 11,1) i 8,4 (95% CI: 3,2; 11,3) miesiąca. Autorzy badania nie analizowali różnic pomiędzy analizowanymi grupami ze pomocą współczynnika HR, dlatego na podstawie dostępnych danych moż-

liwe było jedynie obliczenie ryzyka względnego zgonu lub progresji choroby. Otrzymany wynik nie był istotny statystycznie (RR = 1,07 [95% CI: 0,79; 1,44], p = 0,6552).

W badaniu *CELIM* przedstawiono mediany PFS, które były zbliżone w badanych grupach: 12,1 (95% CI: 5,2; 19,1) w grupie CET+FOLFOX oraz 11,5 (95% CI: 8,8; 14,1) w grupie CET+COLFIRI. Autorzy przedstawili wynik HR, który był nieistotny statystycznie: HR = 1,13 (95% CI: 0,69; 1,85), nie stwierdzono więc różnic w ryzyku zgonu między grupą pacjentów przyjmujących cetuksymab z FOLFOX a grupą chorych otrzymujących cetuksymab z FOLFIRI.

Autorzy badania *CECOG* przedstawili dodatkowo częstość występowania PFS (brak progresji lub zgonu) w danym punkcie czasowym – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 72. Częstości PFS w danym punkcie czasowym, populacja KRASwt, badanie *CECOG*.

Punkt czasowy	CET+FOLFOX (N = 34) % PFS (95% CI)	CET+FOLFIRI (N = 28) % PFS (95% CI)
3 miesiące	90 (80; 100)	69 (51; 87)
6 miesięcy	77 (62; 92)	61 (42; 80)
9 miesięcy	53 (35; 71)	43 (24; 63)
12 miesięcy	28 (12; 45)	30 (12; 49)

7.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy przeżycia całkowitego ocenianego w ramach badań *CECOG* oraz *CELIM*. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 73. Przeżycie całkowite (OS); populacja KRASwt; CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI; badanie *CECOG* (*Ocvirk 2010*) i *CELIM* (*Folprecht 2014*).

Badanie	CET+FOLFOX, N = 34		CET+FOLFIRI, N = 28		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n (%)	mediana (95% CI) [mies.]	n (%)	mediana (95% CI) [mies.]		
<i>CECOG</i>	21 (62%)	22,5 (17,1; 28,9)	16 (57%)	19,9 (11,9; NA)	1,08 (0,71; 1,64) p = 0,7139	0,05 (-0,20; 0,29) p = 0,7122
<i>CELIM</i>	bd.	36,1 (21,1; 51,1)	bd.	41,6 (22,6; 60,6)	HR = 0,86 (0,48; 1,53)	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NA z ang. *not available*.

W momencie przeprowadzenia analizy odnotowano łącznie 37 zgonów: 21 w grupie CET+FOLFOX oraz 16 w grupie CET+FOLFIRI. Mediana czasu przeżycia była dłuższa wśród pacjentów w pierwszej grupie i wynosiła 22,5 (95% CI: 17,1; 28,9) miesiąca w porównaniu do grupy drugiej – 19,9 (95% CI: 11,9; NA)

miesiąca. Autorzy badania nie analizowali różnic pomiędzy analizowanymi grupami ze pomocą współczynnika HR, dlatego na podstawie dostępnych danych możliwe było jedynie obliczenie ryzyka względnego zgonu. Otrzymany wynik porównania nie był znamieny statystycznie (RR = 1,08 [95% CI: 0,71; 1,64], p = 0,7139).

W próbie klinicznej *CELIM* badacze przedstawili mediany OS dla badanych grup: 36,1 (95% CI: 21,1; 51,1) w grupie CET+FOLFOX oraz 41,6 (95% CI: 22,6; 60,6) w grupie CET+FOLFIRI. Widać więc, że mediana OS była liczbowo mniejsza w grupie pacjentów leczonych cetuksymabem z chemioterapią FOLFOX w porównaniu do chorych przyjmujących cetuksymab z FOLFIRI o 5,5 miesiąca, jednak nie wykazano, by ryzyko zgonu różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami, gdyż hazard względny, nie był znamieny statystycznie: HR = 0,86 (95% CI: 0,48; 1,53).

Autorzy badania *CECOG* przedstawili dodatkowo częstość OS (brak zgonu) w danym punkcie czasowym – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 74. Częstości OS w danym punkcie czasowym, populacja KRASwt, badanie *CECOG*.

Punkt czasowy	CET+FOLFOX (N = 34) % OS (95% CI)	FOLFIRI (N = 28) % OS (95% CI)
3 miesiące	85 (73; 97)	71 (54; 88)
6 miesięcy	76 (62; 91)	67 (49; 85)
9 miesięcy	55 (38; 72)	56 (37; 74)
12 miesięcy	43 (25; 61)	45 (26; 65)

7.4.3 Odpowiedź na leczenie

W tabeli poniżej podsumowano dane odnośnie liczby oraz odsetka chorych w populacji KRASwt badania *CECOG*, uzyskujących poszczególne rodzaje odpowiedzi na leczenie, w tym odpowiedź obiektywną.

Tabela 75. Odpowiedź na leczenie; populacja KRASwt; CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI; badanie *CECOG* (*Ocvirk 2010*).

Punkt końcowy	CET+FOLFOX, N = 34 n (%)	CET+FOLFIRI, N = 28 n (%)	RB (95% CI)* p	RD (95% CI)* p
ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Objective Response Rate</i>)	19 (56%)	14 (50%)	1,12 (0,69; 1,80) p = 0,6468	0,06 (-0,19; 0,31) p = 0,6438
CR – odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Response</i>)	2 (6%)	4 (14%)	0,41 (0,08; 2,08) p = 0,2836	-0,08 (-0,24; 0,07) p = 0,2780

Punkt końcowy	CET+FOLFOX, N = 34	CET+FOLFIRI, N = 28	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n (%)	n (%)		
PR – odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i>)	17 (50%)	10 (36%)	1,40 (0,77; 2,55) p = 0,2717	0,14 (-0,10; 0,39) p = 0,2520
SD – choroba stabilna (z ang. <i>Stable Disease</i>)	9 (26%)	5 (18%)	1,48 (0,56; 3,92) p = 0,4274	0,09 (-0,12; 0,29) p = 0,4107
PD – progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)	3 (9%)	5 (18%)	0,49 [#] (0,13; 1,89) p = 0,3029	-0,09 (-0,26; 0,08) p = 0,3003

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

RR.

W badaniu *CECOG* odsetek pacjentów, u których stwierdzono obiektywną odpowiedź na leczenie, nie różnił się istotnie między grupą CET+FOLFOX a grupą CET+FOLFIRI, RB = 1,12 (95% CI: 0,69; 1,80), p = 0,6468. W grupie CET+FOLFOX stwierdzono niższy odsetek odpowiedzi całkowitej i wyższy dla odpowiedzi częściowej w porównaniu do grupy CET+FOLFIRI (odpowiednio 6% vs 14% i 50% vs 36%), ale także te różnice nie były znamienne statystycznie, odpowiednio RB = 0,41 (95% CI: 0,08; 2,08), p = 0,2836 i RB = 1,40 (95% CI: 0,77; 2,55), p = 0,2717. Ponadto, progresja choroby występowała rzadziej w przypadku pacjentów z grupy CET+FOLFOX (8,8%) w porównaniu do grupy chorych leczonych CET+FOLFIRI (17,9%), ale różnica ta także nie była znamienna – RR = 0,49 (95% CI: 0,13; 1,89), p = 0,3029.

7.5 Bezpieczeństwo

7.5.1 Poszczególne AEs w stopniu 3/4

W poniższej tabeli zaprezentowano dane dotyczące częstości występowania poszczególnych AEs w stopniu 3/4 wśród pacjentów populacji KRASwt w badaniu *CECOG*. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 76. Poszczególne AEs w stopniu 3/4; populacja KRASwt; CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI; badanie *CECOG* (*Ocivik 2010*).

AE	CET+FOLFOX (grupa A), n/N (%)	CET+FOLFIRI (grupa B), n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiegokolwiek AEs w stopniu 3/4	24/34 (71%)	10/28 (36%)	1,98 (1,15; 3,40) p = 0,0138	0,35 (0,11; 0,58) NNH = 3 (2; 9) p = 0,0035
Neutropenia	12/34 (35%)	3/28 (11%)	3,29 (1,03; 10,53) p = 0,0444	0,25 (0,05; 0,44) NNH = 5 (3; 21) p = 0,0146

AE	CET+FOLFOX (grupa A), n/N (%)	CET+FOLFIRI (grupa B), n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Biegunka	3/34 (9%)	2/28 (7%)	1,24 (0,22; 6,88) p = 0,8095	0,02 (-0,12; 0,15) p = 0,8070
Trądzikowe zapalenie skóry	3/34 (9%)	0/28 (0%)	5,80 (0,31; 107,76) p = 0,2384	0,09 (-0,02; 0,20) p = 0,1163
Zapalenie błony śluzowej	3/34 (9%)	0/28 (0%)	5,80 (0,31; 107,76) p = 0,2384	0,09 (-0,02; 0,20) p = 0,1163
Wysypka	2/34 (6%)	0/28 (0%)	4,14 (0,21; 82,90) p = 0,3525	0,06 (-0,04; 0,16) p = 0,2375
Neuropatia obwodowa	2/34 (6%)	0/28 (0%)	4,14 (0,21; 82,90) p = 0,3525	0,06 (-0,04; 0,16) p = 0,2375
Nadwrażliwość	2/34 (6%)	0/28 (0%)	4,14 (0,21; 82,90) p = 0,3525	0,06 (-0,04; 0,16) p = 0,2375

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku pacjentów w populacji KRASwt, leczonych skojarzoną terapią CET+FOLFOX odnotowano istotnie częściej występujące zdarzenia niepożądane w 3/4 stopniu nasilenia w porównaniu do chorych leczonych CET+FOLFIRI, RR = 1,98 (95% CI: 1,15; 3,40), p = 0,0138. Wśród poszczególnych zdarzeń niepożądanych istotnie statystycznie częściej w grupie A w porównaniu z grupą B występowała neutropenia w stopniu 3/4, odpowiednio 35% vs 11%, RR = 3,29 (95% CI: 1,03; 10,53), p = 0,0444. Nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami pod względem pozostałych analizowanych AEs 3/4 stopnia nasilenia.

7.5.2 Szczególne kategorie AEs w stopni 3/4

W badaniu CECOG analizowano ponadto szczególne kategorie AEs występujące w 3/4 stopniu nasilenia. Dane z próby zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 77. Szczególne kategorie AEs; populacja KRASwt; CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI; badanie CECOG (Ocvirk 2010).

AE	CET+FOLFOX, n/N (%*)	CET+FOLFIRI, n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Reakcje skórne ¹	6/34 (18%)	1/28 (4%)	4,94 (0,63; 38,65) p = 0,1280	0,14 (0,00; 0,29) p = 0,0578
Wysypka trądzikopodobna	5/34 (15%)	1/28 (4%)	4,12 (0,51; 33,22) p = 0,1840	0,11 (-0,03; 0,25) p = 0,1124
Reakcje związane z wlewem ²	2/34 (6%)	0/28 (0%)	4,14 (0,21; 82,90) p = 0,3525	0,06 (-0,04; 0,16) p = 0,2375
Alergia/anafilaksja	2/34 (6%)	0/28 (0%)	4,14 (0,21; 82,90) p = 0,3525	0,06 (-0,04; 0,16) p = 0,2375

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ w tym: trądzik, trądzik krostkowy, zapalenie tkanki łącznej, trądzikowe zapalenie skóry, sucha skóra, róża, rumień, obrzęk twarzy, zapalenie mieszków włosowych, nieprawidłowy porost włosów, nadmierne owłosienie, zakażenia łożyska paznokcia, schorzenia paznokci, zakażenia paznokci, zanokcica, świąd i wysypka;

² w tym: ostry zespół wieńcowy, ostra niewydolność oddechowa, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny, dusznica bolesna, bezdech, obstrukcja oskrzeli, skurcz oskrzeli, niewydolność serca, niewydolność krążeniowo-oddechowa, dreszcze, klonus, drgawki, sinica, nadwrażliwość na leki, duszność, duszność spoczynkowa, duszność wysiłkowa, zaostrzenie duszności, padaczka, hiperpreksja, nadwrażliwość, niedociśnienie, hipoksja, reakcja związane z infuzją, utrata świadomości, zawał serca, niedokrwienie mięśnia sercowego, ortopnoe, gorączka, niewydolność oddechowa (z ang. *respiratory failure, respiratory distress*), wstrząs, nagły zgon, omdlenie.

8 CET+FOLFOX vs PAN + FOLFOX – porównanie pośrednie

Ze względu na ograniczone dane z badań bezpośrednio porównujących oceniane schematy, w ramach oceny porównawczej terapii CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX wykonano także porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej, wykorzystując chemioterapię FOLFOX jako wspólny komparator obu ocenianych schematów. W obliczeniach wykorzystano dane z badań *OPUS* oraz *TAILOR* dla schematu CET+FOLFOX, oraz dane z badania *PRIME* dla schematu PAN+FOLFOX. Szczegóły odnośnie metodyki, populacji włączonej i interwencji w tych próbach klinicznych przedstawiono we wcześniejszych rozdziałach.

8.1 Zakres przeprowadzonych analiz

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim skuteczności klinicznej cetuksymabu i panitumumabu uwzględniono najważniejsze punkty końcowe raportowane w odnalezionych badaniach – przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR). Definicje poszczególnych punktów końcowych oraz ich zgodność między badaniami przedyskutowano w rozdziale przedstawiającym wyniki oceny skuteczności klinicznej (rozdział 5.4). W ramach analizy bezpieczeństwa, ocenie poddano ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych: AEs 3 lub 4 stopnia oraz ciężkie (ang. *serious*, SAEs) zdarzenia niepożądane, złożone kategorie zdarzeń: reakcje skórne oraz neurotoksyczność, a także poszczególne zdarzenia niepożądane obserwowane w ≥ 3 stopniu nasilenia: neutropenię, parestezje, wysypkę, biegunkę, zmęczenie, hipokaliemię, hipomagnezemię oraz zapalenie błon śluzowych. Wybór poszczególnych zdarzeń wynikał z dostępności prezentowanych danych – wybrano te zdarzenia, dla których dane prezentowano zarówno po stronie cetuksymabu, jak i po stronie panitumumabu. W przypadku punktu końcowego w postaci jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych dysponowano danymi zarówno dla cetuksymabu, jak i dla panitumumabu, jednak z uwagi na brak możliwości oszacowania efektu w badaniu *OPUS* (100% zdarzeń w obu analizowanych grupach), kategoria ta nie została uwzględniona w porównaniu pośrednim. Zestawienie wyników oceny bezpieczeństwa, wraz z informacją o źródle prezentowanych danych, przedstawiono w rozdziale poświęconym opisowi bezpieczeństwa w badaniach z randomizacją (rozdział 5.5). Ogółem, w porównaniu pośrednim wykorzystano dane dla analiz opisywanych jako główne w poszczególnych badaniach, w miarę możliwości z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. Dodatkowe dane odnośnie danego punktu końcowego prezentowane w publikacjach były wykorzystywane w zaplanowanych analizach wrażliwości –

generalnie, przy każdym punkcie końcowym ocenianym w ramach porównania pośredniego przedstawiono wartości liczbowe bezpośrednio wykorzystane w analizie.

Dane w postaci liczby chorych ze zdarzeniem (uzyskanie odpowiedzi na leczenie czy też wystąpienie zdarzeń niepożądanych) analizowano zgodnie z rozkładem dwumianowym i do modelu wprowadzono dane w postaci liczby chorych ze zdarzeniem oraz liczby wszystkich chorych w grupie. Dla oceny pozostałych punktów końcowych (OS, PFS) wykorzystano w obliczeniach względny efekt między ocenianymi ramionami (HR podany przez autorów badania). Założono rozkład normalny logarytmu wartości HR i do modelu wprowadzono zlogarytmowaną wartość tego efektu wraz z jej błędem standardowym.

Podsumowanie zastosowanych modeli statystycznych w zależności od rodzaju punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 78. Zestawienie ocenianych punktów końcowych, wykorzystanego modelu oraz wprowadzanych danych wyjściowych.

Punkt końcowy	Zakładany rozkład	Funkcja wiążąca w modelu regresji	Wprowadzane dane
OS	normalny	identycznościowa	logarytm naturalny HR i błąd standardowy logarytmu naturalnego HR
PFS	normalny	identycznościowa	logarytm naturalny HR i błąd standardowy logarytmu naturalnego HR
ORR	dwumianowy	logit	Liczba chorych z odpowiedzią, liczba wszystkich chorych w grupie
Bezpieczeństwo	dwumianowy	logit	Liczba chorych z AEs, liczba wszystkich chorych w grupie

Wszystkie opisywane modele statystyczne opracowano na podstawie modeli referencyjnych opisanych w dokumencie wydanym przez NICE DSU (*Dias 2016*), dostępnym na stronach internetowych Uniwersytetu Bristolskiego. Obliczenia przeprowadzono w programie WinBUGS (wersja 1.4.3). Parametry modelu, zgodnie z wnioskowaniem bayesowskim, traktowano jako zmienne losowe, których rozkłady *a posteriori* szacowane były metodą łańcuchów Markova Monte Carlo (MCMC), w iteracyjnym procesie obejmującym 150 000 powtórzeń (pierwsze 50 000 odrzucano z końcowej analizy jako niepewne). Rozkłady *a priori* dla szacowanych parametrów wybrano tak, by wprowadzały jak najmniej informacji do modelu (ang. *non-informative priors*).

Analizy skuteczności klinicznej zaplanowano w dwóch grupach pacjentów: chorych bez mutacji genu RAS (RASwt), a także, w miarę dostępności danych, w grupie chorych bez mutacji genów RAS oraz BRAF (RAS/BRAFwt). Grupy te zostały wybrane z uwagi na zapisy proponowanego programu lekowego,

gdzie uwzględniani będą tacy pacjenci – zarówno cetuksymab, jak i panitumumab cechują się obniżoną efektywnością u chorych z mutacją tych genów, dlatego powinny być stosowane jedynie wśród chorych z dzikimi genami RAS oraz BRAF. W przypadku analizy bezpieczeństwa, ocenę wykonano zarówno w populacji chorych bez mutacji genu RAS (RASwt), jak i w szerszej populacji, w której uwzględniano chorych z bardziej licznej populacji KRASwt w badaniach *OPUS* oraz *PRIME*, oraz chorych z populacji RASwt w badaniu *TAILOR* (chorzy tacy stanowili całą ocenianą populację).

W ramach oceny przeprowadzono analizę wrażliwości dla PFS wśród chorych z genem RAS o typie dzikim – w ramach tej analizy, wykorzystano dodatkowe dane z badania *TAILOR* przedstawiające wyniki PFS ocenianego według alternatywnej definicji. W badaniu tym, w głównej analizie PFS zdefiniowano jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 90 dni od ostatniej oceny – była to więc nieco węższa definicja niż standardowa, która definiuje PFS jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, i która była stosowana w pozostałych badaniach. Ponieważ alternatywna definicja PFS była traktowana w badaniu *TAILOR* jako dodatkowa analiza wrażliwości, w ramach obliczeń porównania pośredniego również traktowano ją jako dodatkową ocenę (choć analiza ta wykorzystywała bardziej spójną definicję PFS z analizowanych badań). Wykonano również analizę wrażliwości dla oceny OS w podgrupach chorych z brakiem mutacji w genach RAS oraz RAS/BRAF – w tej analizie, po stronie badania *PRIME* wykorzystano dane z uaktualnionej oceny przeżycia, która jednak miała charakter eksploracyjny (dlatego wyniki analizy głównej zostały wykorzystane w podstawowym wariancie). W ramach oceny bezpieczeństwa przeprowadzono jedną analizę wrażliwości – dla oceny ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) w populacji chorych z brakiem mutacji genu RAS. W analizie tej, po stronie badania *PRIME* wykorzystano dane z doniesienia *Huxley 2017* (zamiast danych z publikacji *Douillard 2013*, wykorzystanych w głównej analizie), które wskazywały nieco inną liczbę chorych z obserwowanym zdarzeniem.

W analizie obliczenia przeprowadzono w ramach dwóch modeli statystycznych – modelu efektów stałych (*fixed*) oraz modelu efektów losowych (*random*). Pierwszy zakłada, że każde z badań ocenia ten sam średni efekt terapeutyczny, a różnice między próbami wynikają jedynie z wielkości ocenianej próby, natomiast w modelu efektów losowych zakłada się, że każde z badań ocenia średni efekt specyficzny dla badania, który z kolei zależy od rzeczywistego efektu, natomiast różnice między badaniami wynikają z losowych czynników. Ogółem, model efektów losowych lepiej oddaje rzeczywistość, gdyż uwzględnia zmienność między badaniami, w przypadku jednak gdy analizowane próby są bardzo zbliżone, bardziej wiarygodne oszacowanie daje model efektów stałych. Wybór modelu lepiej opisującego

analizowane dane może ułatwić parametr DIC (ang. *Deviance Information Critreion*), obliczany w ramach analizy sieciowej – mniejsza wartość tego parametru wskazuje na lepiej dopasowany model. W niniejszej analizie jeśli obserwowano zbliżone wartości parametru DIC dla obu modeli (znikome różnice w wartościach, bez jednoznacznego wskazania na wybór któregoś z modeli statystycznych) wybierano model *fixed* – był on również preferowany, gdy przedziały wiarygodności dla modelu *random* wskazywały na dużą rozpiętość danych (co przekładało się na mało wiarygodne oszacowanie). W przypadku znaczącej różnicy w wartości parametru DIC, wybierano model dla którego wartość parametru była mniejsza.

8.2 Skuteczność kliniczna

Porównanie pośrednie skuteczności klinicznej schematu CET+FOLFOX oraz PAN+FOLFOX przeprowadzono na podstawie badań *OPUS*, *TAILOR* oraz *PRIME*, w populacji chorych z genem RAS w typie dzikim (RASwt), a także w podgrupie chorych bez mutacji w genach RAS i BRAF (RAS/BRAFwt). Obliczenia przeprowadzono dla punktów końcowych: PFS oraz OS (obliczenie hazardów względnych), oraz ORR (obliczenie ilorazu szans OR). Dane wyjściowe (hazardy względne) wykorzystane w porównaniu pośrednim PFS oraz OS podsumowano w tabeli poniżej. Badania *OPUS* oraz *TAILOR* prezentowały wyniki dla porównania CET+FOLFOX vs FOLFOX, natomiast w badaniu *PRIME* oceniono porównanie PAN+FOLFOX vs FOLFOX.

Tabela 79. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny skuteczności klinicznej (PFS/OS).

Badanie	HR	LCI	UCI	ln HR*	ln LCI*	ln UCI*	SE ln HR*
PFS, populacja RASwt							
<i>OPUS</i>	0,53	0,27	1,04	-0,6349	-1,3093	0,0392	0,3440
<i>TAILOR</i>	0,69	0,54	0,89	-0,3711	-0,6162	-0,1165	0,1275
<i>PRIME</i>	0,72	0,58	0,90	-0,3285	-0,5447	-0,1054	0,1121
PFS, populacja RASwt (analiza wrażliwości)							
<i>OPUS</i>	0,53	0,27	1,04	-0,6349	-1,3093	0,0392	0,3440
<i>TAILOR</i>	0,56	0,45	0,7	-0,5798	-0,7985	-0,3567	0,1127
<i>PRIME</i>	0,72	0,58	0,9	-0,3285	-0,5447	-0,1054	0,1121
PFS, populacja RAS/BRAFwt							
<i>OPUS</i>	0,51	0,25	1,05	-0,6733	-1,3863	0,0488	0,3661

Badanie	HR	LCI	UCI	ln HR*	ln LCI*	ln UCI*	SE ln HR*
<i>TAILOR</i>	0,60	0,45	0,79	-0,5108	-0,7985	-0,2357	0,1436
<i>PRIME</i>	0,68	0,54	0,87	-0,3857	-0,6162	-0,1393	0,1217
OS, populacja RASwt							
<i>OPUS</i>	0,94	0,56	1,56	-0,0619	-0,5798	0,4447	0,2614
<i>TAILOR</i>	0,763	0,614	0,949	-0,2744	-0,2705	-0,4878	-0,0523
<i>PRIME</i>	0,78	0,62	0,99	-0,2485	-0,4780	-0,0101	0,1194
OS, populacja RASwt (analiza wrażliwości)							
<i>OPUS</i>	0,94	0,56	1,56	-0,0619	-0,5798	0,4447	0,2614
<i>TAILOR</i>	0,763	0,614	0,949	-0,2744	-0,2705	-0,4878	-0,0523
<i>PRIME</i>	0,77	0,64	0,94	-0,2614	-0,4463	-0,0619	0,0981
OS, populacja RAS/BRAFwt							
<i>OPUS</i>	0,95	0,55	1,64	-0,0513	-0,5978	0,4947	0,2787
<i>PRIME</i>	0,74	0,57	0,96	-0,3011	-0,5621	-0,0408	0,1330
OS, populacja RAS/BRAFwt (analiza wrażliwości)							
<i>OPUS</i>	0,95	0,55	1,64	-0,0513	-0,5978	0,4947	0,2787
<i>PRIME</i>	0,74	0,60	0,91	-0,3011	-0,5108	-0,0943	0,1063

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Danymi wyjściowymi w ocenie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) była liczby pacjentów uzyskujących taką odpowiedź oraz całkowite liczby pacjentów w danej grupie – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 80. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla częstości występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, populacja RASwt.

Badanie	Porównanie	n	N	n	N
<i>OPUS</i>	CET+FOLFOX vs FOLFOX	22	38	14	49
<i>TAILOR</i>	CET+FOLFOX vs FOLFOX	118	193	79	200
<i>PRIME</i>	PAN+FOLFOX vs FOLFOX	150	248	115	246

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego dla porównania CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX podsumowano w tabeli poniżej. W każdym przypadku jako lepiej dopasowujący dane wybrano model efektów stałych – z uwagi na jego niższą wartość, lub w przypadku zbliżonych wartości tego wskaźnika dla obu modeli, z uwagi na mniejszy rozrzut danych.

Tabela 81. Wyniki porównania pośredniego – analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia, CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX – populacja chorych RASwt.

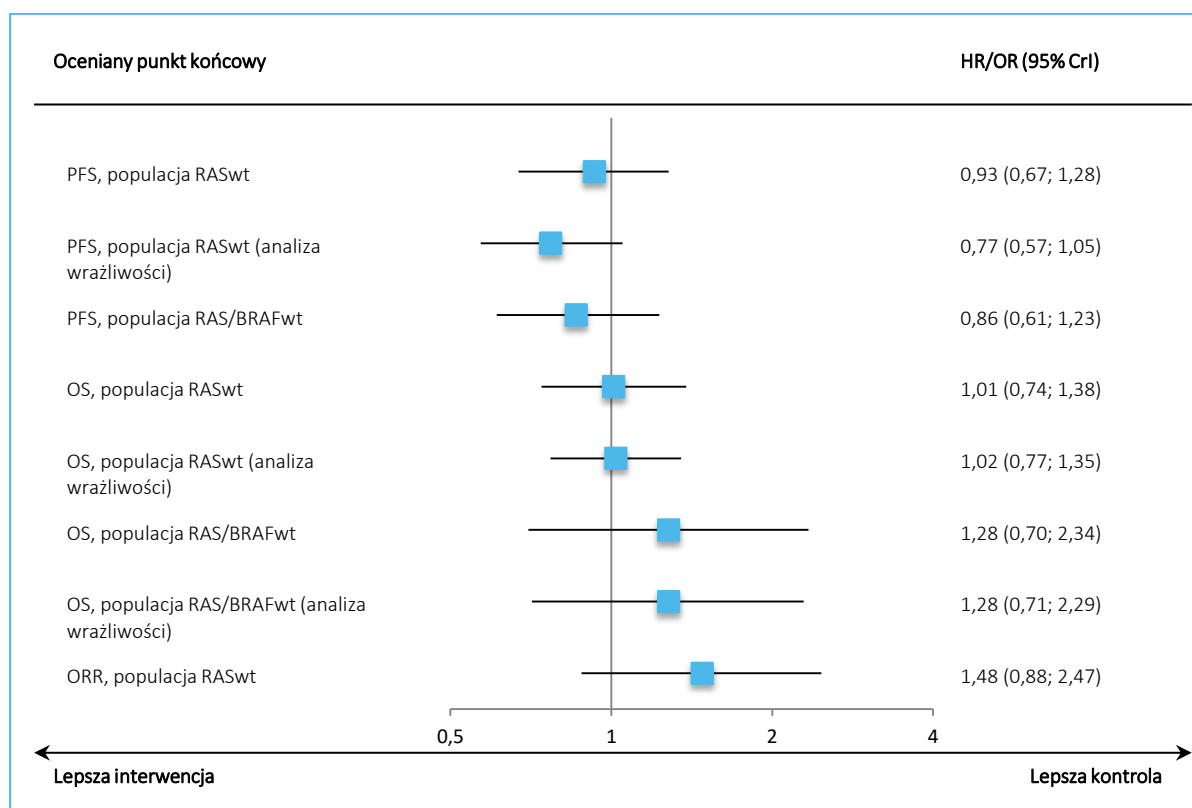
Punkt końcowy	Model fixed		Model random	
	DIC	Średnia HR (95% CrI)*	DIC	Średnia HR (95% CrI)*
PFS, populacja RASwt	<u>-0,604</u>	<u>0,93 (0,67; 1,28)</u>	0,510	0,86 (0,00; 152,17)
PFS, populacja RASwt (analiza wrażliwości)	<u>-1,343</u>	<u>0,77 (0,57; 1,05)</u>	0,089	0,76 (0,00; 138,66)
PFS, populacja RAS/BRAFwt	<u>-0,423</u>	<u>0,86 (0,61; 1,23)</u>	0,906	0,82 (0,00; 144,17)
OS, populacja RASwt	<u>-1,185</u>	<u>1,01 (0,74; 1,38)</u>	-0,059	1,07 (0,01; 222,74)
OS, populacja RASwt (analiza wrażliwości)	<u>-1,578</u>	<u>1,02 (0,77; 1,35)</u>	-0,452	1,09 (0,01; 175,56)
OS, populacja RAS/BRAFwt	<u>1,082</u>	<u>1,28 (0,70; 2,34)</u>	1,083	1,27 (0,00; 9 182,00)
OS, populacja RAS/BRAFwt, (analiza wrażliwości)	<u>0,633</u>	<u>1,28 (0,71; 2,29)</u>	0,635	1,27 (0,00; 9 136,20)
ORR, populacja RASwt	<u>42,022</u>	<u>OR = 1,48 (0,88; 2,47)</u>	42,992	OR = 1,59 (0,13; 21,48)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

Porównanie pośrednie wskazywało na brak istotnych różnic pomiędzy schematem CET+FOLFOX oraz schematem PAN+FOLFOX w każdym z ocenianych punktów końcowych – PFS: HR = 0,93 (95% CrI: 0,67; 1,29), OS: HR = 1,01 (95% CrI: 0,74; 1,38) oraz ORR: 1,48 (95% CrI: 0,88; 2,47). Analizowane schematy leczenia charakteryzowała więc podobna efektywność wśród chorych z brakiem mutacji w genie RAS, a także w podgrupie chorych z brakiem mutacji w genach RAS oraz BRAF. Dodatkowa analiza wrażliwości przeprowadzona dla oceny PFS potwierdziła wynik głównych obliczeń (HR = 0,77 [95% CrI: 0,57; 1,05]). Wyniki dla modelu *random* wskazywały na podobne wnioskowanie (brak różnic pomiędzy grupami), ale uzyskane przedziały wiarygodności były bardzo szerokie.

Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 4. Podsumowanie wyników porównania pośredniego; skuteczność kliniczna; CET+FOLFOX vs PAN + FOLFOX.



8.3 Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa wykonano zarówno w populacji chorych bez mutacji genu RAS (RASwt), jak i w szerszej populacji, w której uwzględniano chorych z bardziej licznej populacji KRASwt w badaniach *OPUS* oraz *PRIME*, oraz chorych z populacji RASwt w badaniu *TAILOR* (chorzy tacy stanowili całą ocenianą populację).

8.3.1 Analiza w podgrupie chorych z RASwt

Dane odnośnie zdarzeń niepożądanych u chorych z podgrupy z niezmutowanym genem RAS dostępne były w badaniach *OPUS* oraz *TAILOR*, natomiast po stronie panitumumabu wykorzystano dane przedstawione w opracowaniu wtórnym *Huxley 2017*. W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące liczebności pacjentów z danym zdarzeniem niepożądanym, w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Tabela 82. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia – populacja chorych RASwt.

Badanie	Porównanie	n	N	n	N
AEs ≥ 3 stopnia					
OPUS	CET+FOLFOX vs FOLFOX	30	38	31	49
PRIME	PAN+FOLFOX vs FOLFOX	212	250	175	249
SAEs					
OPUS	CET+FOLFOX vs FOLFOX	15	38	8	49
TAILOR	CET+FOLFOX vs FOLFOX	37	194	26	199
PRIME	PAN+FOLFOX vs FOLFOX	110	250	92	249
SAEs (analiza wrażliwości)					
OPUS	CET+FOLFOX vs FOLFOX	15	38	8	49
TAILOR	CET+FOLFOX vs FOLFOX	37	194	26	199
PRIME	PAN+FOLFOX vs FOLFOX	108	250	92	249
Neutropenia ≥ 3 stopnia					
OPUS	CET+FOLFOX vs FOLFOX	12	38	14	49
TAILOR	CET+FOLFOX vs FOLFOX	120	194	86	199
PRIME	PAN+FOLFOX vs FOLFOX	103	250	98	249
Parestezje ≥ 3 stopnia					
OPUS	CET+FOLFOX vs FOLFOX	0	38	3	495
PRIME	PAN+FOLFOX vs FOLFOX	21	250	15	249
Wysypka ≥ 3 stopnia					
OPUS	CET+FOLFOX vs FOLFOX	2	38	0	49
TAILOR	CET+FOLFOX vs FOLFOX	27	194	0	199
PRIME	PAN+FOLFOX vs FOLFOX	43	250	1	249
Biegunka ≥ 3 stopnia					
OPUS	CET+FOLFOX vs FOLFOX	1	38	2	49
TAILOR	CET+FOLFOX vs FOLFOX	11	194	4	199
PRIME	PAN+FOLFOX vs FOLFOX	47	250	22	249
Zmęczenie ≥ 3 stopnia					
TAILOR	CET+FOLFOX vs FOLFOX	25	194	19	199
PRIME	PAN+FOLFOX vs FOLFOX	27	250	7	249

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki obliczeń porównania pośredniego. Podano iloraz szans (wraz z 95% przedziałem wiarygodności) wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie otrzymującej

CET+FOLFOX względem grupy otrzymującej PAN+FOLFOX, uzyskany w modelach *fixed* oraz *random*. Wynik modelu uznanego za lepiej dopasowujący dane wyróżniono podkreśleniem.

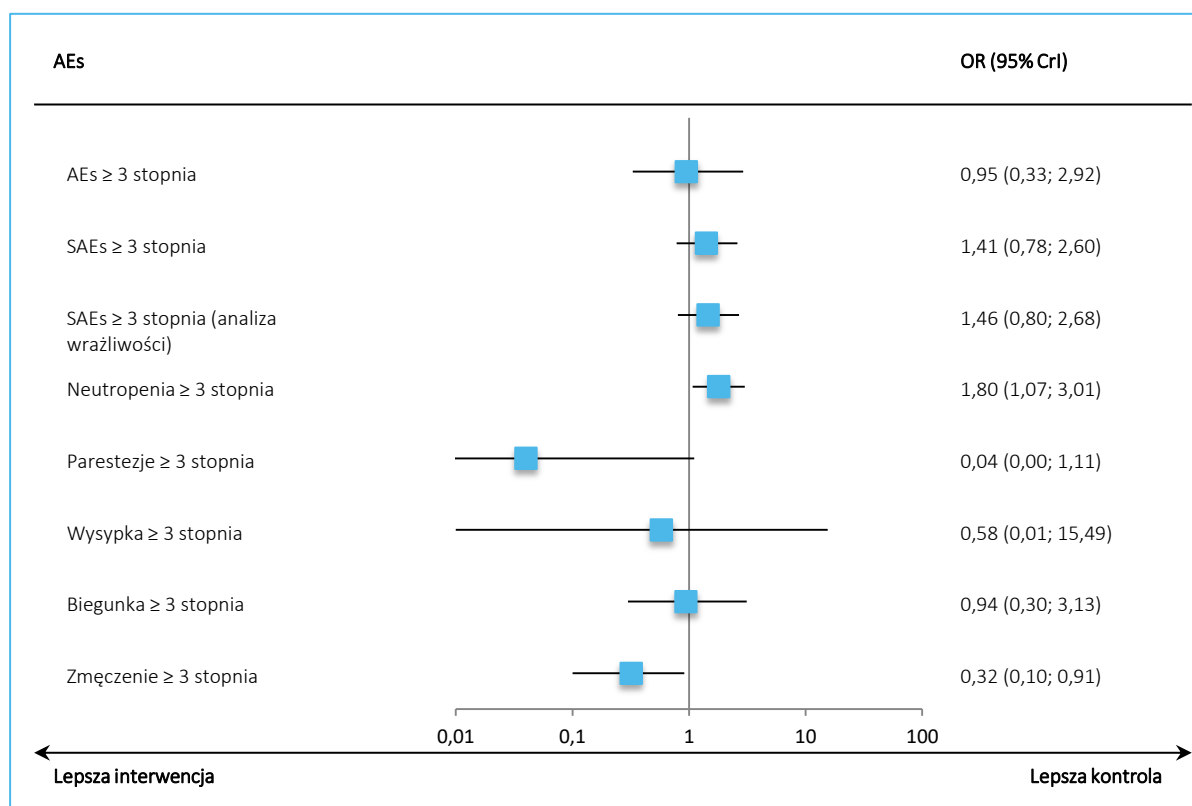
Tabela 83. Wyniki porównania pośredniego – analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia, CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX – populacja chorych RASwt.

AEs	Model fixed		Model random	
	DIC	Średnia OR (95% CrI)	DIC	Średnia OR (95% CrI)
AEs ≥ 3 stopnia	<u>27,172</u>	<u>0,95 (0,33; 2,92)</u>	27,193	0,94 (0,02; 37,68)
SAEs ≥ 3 stopnia	<u>41,647</u>	<u>1,41 (0,78; 2,60)</u>	41,800	1,60 (0,10; 27,72)
SAEs ≥ 3 stopnia (analiza wrażliwości)	<u>41,650</u>	<u>1,46 (0,80; 2,68)</u>	41,801	1,66 (0,11; 28,73)
Neutropenia ≥ 3 stopnia	<u>42,825</u>	<u>1,80 (1,07; 3,01)</u>	43,194	1,57 (0,10; 22,65)
Parestezje ≥ 3 stopnia	<u>21,875</u>	<u>0,04 (0,00; 1,11)</u>	21,862	0,04 (0,00; 5,18)
Wysypka ≥ 3 stopnia	<u>29,064</u>	<u>0,58 (0,01; 15,49)</u>	29,576	0,59 (0,00; 70,95)
Biegunka ≥ 3 stopnia	<u>33,670</u>	<u>0,94 (0,30; 3,13)</u>	33,803	0,76 (0,03; 16,61)
Zmęczenie ≥ 3 stopnia	<u>26,485</u>	<u>0,32 (0,10; 0,91)</u>	26,502	0,32 (0,01; 12,90)

Zarówno szansa pojawienia się AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 stopnia, jak i ciężkich (*serious*, SAEs) zdarzeń niepożądanych była zbliżona pomiędzy grupami CET+FOLFOX oraz PAN+FOLFOX, i nie odnotowano w tych porównaniach istotnego statystycznie wyniku, odpowiednio OR = 0,95 (95% CI: 0,33; 2,92) oraz OR = 1,41 (95% CI: 0,78; 2,60). Również rozpatrując poszczególne zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia ≥ 3, w większości przypadków nie stwierdzano znamienych różnic pomiędzy grupami, co świadczyło o podobnym profilu bezpieczeństwa ocenianych schematów. Odnotowano istotne zwiększenie szansy pojawienia się neutropenii ≥ 3 stopnia po podaniu schematu CET+FOLFOX, w porównaniu do schematu PAN+FOLFOX: OR = 1,80 (95% CI: 1,07; 3,01). Z kolei, zmęczenie w ≥ 3 stopniu nasilenia występowało istotnie rzadziej u chorych leczonych schematem CET+FOLFOX, niż u chorych otrzymujących schemat PAN+FOLFOX: 0,32 (95% CI: 0,10; 0,91). W przypadku każdego z porównań model *fixed* lepiej przybliżył analizowane dane. W przypadku modelu *random*, obserwowano różnice nie osiągnęły istotności statystycznej w żadnym z przeprowadzonych porównań.

Uzyskane wyniki (dla modelu *fixed*, uznanego za lepiej dopasowujący analizowane dane) zostały dodatkowo podsumowane na wykresie poniżej.

Wykres 5. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia – populacja chorych RASwt.



8.3.2 Analiza w szerszej populacji KRAS/RASwt

Dane dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych w ≥ 3 stopniu nasilenia w szerszej populacji chorych pochodziły z trzech prób: *OPUS*, *TAILOR* oraz *PRIME*. Po stronie cetuksymabu wykorzystano dane z próby *OPUS*, dotyczące populacji KRASwt (publikacja *Bokemeyer 2011*) oraz dane z próby *TAILOR*, dotyczące populacji RASwt (publikacja *Qin 2018*). Po stronie panitumumabu wykorzystano dane z próby *PRIME*, dotyczące populacji KRASwt (publikacja *Douillard 2014*). Wartości wykorzystane w analizie podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 84. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia – szersza populacja chorych KRAS/RASwt.

Badanie	Porównanie	n	N	n	N
Neutropenia ≥ 3 stopniu nasilenia					
<i>OPUS</i>	CET+FOLFOX vs FOLFOX	29	82	31	97
<i>TAILOR</i>	CET+FOLFOX vs FOLFOX	120	194	86	199
<i>PRIME</i>	PAN+FOLFOX vs FOLFOX	137	322	136	327

Badanie	Porównanie	n	N	n	N
Skórne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopniu nasilenia					
<i>OPUS</i>	CET+FOLFOX vs FOLFOX	15	82	0	97
<i>TAILOR</i>	CET+FOLFOX vs FOLFOX	50	194	0	199
<i>PRIME</i>	PAN+FOLFOX vs FOLFOX	120	322	7	327
Biegunka ≥ 3 stopniu nasilenia					
<i>OPUS</i>	CET+FOLFOX vs FOLFOX	7	82	5	97
<i>TAILOR</i>	CET+FOLFOX vs FOLFOX	11	194	4	199
<i>PRIME</i>	PAN+FOLFOX vs FOLFOX	59	322	29	327
Zmęczenie ≥ 3 stopniu nasilenia					
<i>OPUS</i>	CET+FOLFOX vs FOLFOX	1	82	3	97
<i>TAILOR</i>	CET+FOLFOX vs FOLFOX	25	194	19	199
<i>PRIME</i>	PAN+FOLFOX vs FOLFOX	31	322	10	327
Zapalenie błony śluzowej ≥ 3 stopniu nasilenia					
<i>OPUS</i>	CET+FOLFOX vs FOLFOX	2	82	2	97
<i>PRIME</i>	PAN+FOLFOX vs FOLFOX	28	322	2	327
Gorączka neutropeniczna ≥ 3 stopniu nasilenia					
<i>TAILOR</i>	CET+FOLFOX vs FOLFOX	2	194	2	199
<i>PRIME</i>	PAN+FOLFOX vs FOLFOX	8	322	7	327
Hipokaliemia ≥ 3 stopniu nasilenia					
<i>TAILOR</i>	CET+FOLFOX vs FOLFOX	20	194	8	199
<i>PRIME</i>	PAN+FOLFOX vs FOLFOX	32	322	15	327
Hipomagnezemia ≥ 3 stopniu nasilenia					
<i>TAILOR</i>	CET+FOLFOX vs FOLFOX	16	194	2	199
<i>PRIME</i>	PAN+FOLFOX vs FOLFOX	22	322	1	327
Neurotoksyczność ≥ 3 stopniu nasilenia					
<i>OPUS</i>	CET+FOLFOX vs FOLFOX	6	82	14	97
<i>PRIME</i>	PAN+FOLFOX vs FOLFOX	53	322	51	327

Natomiast w tabeli poniżej przedstawiono wyniki obliczeń porównania pośredniego. Podano iloraz szans (wraz z 95% przedziałem wiarygodności) wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego w grupie otrzymującej CET+FOLFOX względem grupy otrzymującej PAN+FOLFOX, uzyskany w modelach fixed oraz random. Wynik modelu uznanego za lepiej dopasowujący dane wyróżniono podkreśleniem.

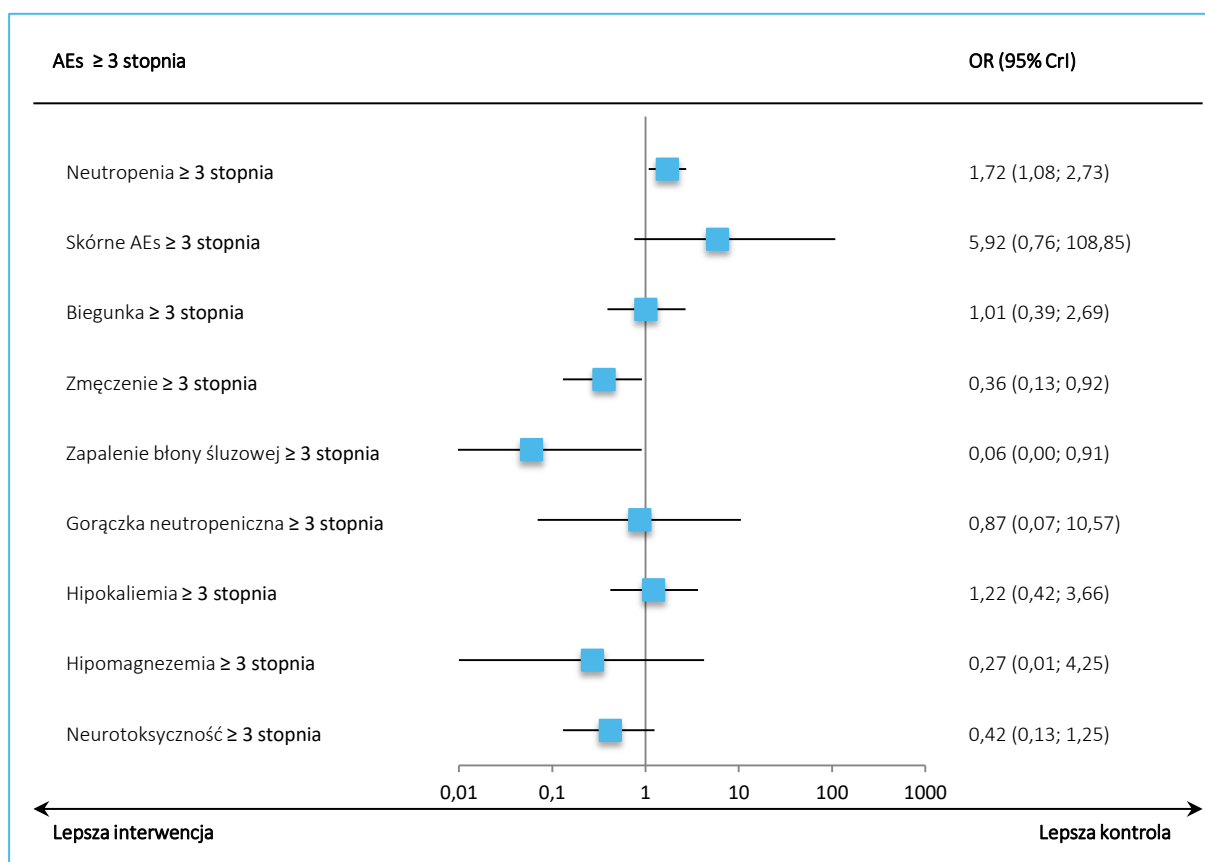
Tabela 85. Wyniki porównania pośredniego – analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia – szersza populacja chorych *KRAS/RASwt*.

AEs	Model fixed		Model random	
	DIC	Średnia OR (95% CrI)	DIC	Średnia OR (95% CrI)
Neutropenia w ≥ 3 stopnia	<u>46,052</u>	<u>1,72 (1,08; 2,73)</u>	45,586	1,57 (0,10; 23,36)
Skórne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia	<u>32,987</u>	<u>5,92 (0,76; 108,85)</u>	33,227	5,65 (0,16; 291,78)
Biegunka ≥ 3 stopnia	<u>35,837</u>	<u>1,01 (0,39; 2,69)</u>	36,686	1,02 (0,06; 17,20)
Zmęczenie ≥ 3 stopnia	<u>35,219</u>	<u>0,36 (0,13; 0,92)</u>	35,405	0,27 (0,01; 5,14)
Zapalenie błony śluzowej ≥ 3 stopnia	<u>20,973</u>	<u>0,06 (0,00; 0,91)</u>	21,015	0,06 (0,00; 4,50)
Gorączka neutropeniczna ≥ 3 stopnia	<u>21,018</u>	<u>0,87 (0,07; 10,57)</u>	20,990	0,87 (0,01; 56,66)
Hipokaliemia ≥ 3 stopnia	<u>26,384</u>	<u>1,22 (0,42; 3,66)</u>	26,390	1,22 (0,03; 49,25)
Hipomagnezemia ≥ 3 stopnia	<u>22,099</u>	<u>0,27 (0,01; 4,25)</u>	22,243	0,26 (0,00; 22,04)
Neurotoksyczność ≥ 3 stopnia	<u>27,195</u>	<u>0,42 (0,13; 1,25)</u>	27,223	0,42 (0,01; 16,51)

Szansa pojawienia się zdarzenia niepożądanego ≥ 3 stopnia była zbliżona pomiędzy grupami CET+FOLFOX i PAN+FOLFOX. W większości analizowanych przypadków nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Istotne zwiększenie szansy wystąpienia zdarzenia po zastosowaniu schematu CET+FOLFOX w porównaniu do schematu PAN+FOLFOX odnotowano w przypadku neutropenii, OR = 1,72 (95% CI: 1,08; 2,73). Jednocześnie, zaobserwowano istotne zmniejszenie szansy wystąpienia zmęczenia: OR = 0,36 (95% CI: 0,13; 0,92) oraz zapalenia błony śluzowej: OR = 0,06 (95% CI: 0,00; 0,91) w trakcie terapii CET+FOLFOX. W przypadku każdego z porównań wybrano model *fixed*, ponieważ lepiej przybliżał analizowane dane. W modelu *random* obserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej w żadnym z przeprowadzonych porównań.

Uzyskane wyniki (dla modelu *fixed*, który uznano za lepiej dopasowującego analizowane dane) zostały dodatkowo podsumowane na wykresie poniżej.

Wykres 6. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia –szersza populacja chorych *KRAS/RASwt*.



9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Głównymi działaniami niepożądanymi cetuksymabu są reakcje skórne, które występują u ponad 80% pacjentów, hipomagnezemia, która występuje u ponad 10% pacjentów i reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, które występują z łagodnymi lub umiarkowanymi objawami u ponad 10% pacjentów i z ciężkimi objawami u ponad 1% pacjentów.

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne zdarzenia niepożądane wraz z częstością ich występowania. Częstości występowania zdefiniowano następująco: Bardzo często ($\geq 1/10$) Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) Częstość występowania nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 86. Zestawienie zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas terapii cetuksymabem (ChPL Erbitux 2020).

Częstość występowania	Zdarzenia niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hipomagnezemia
Często	Odwodnienie, w szczególności wtórne po bieguncie lub zapaleniu błony śluzowej, jadłowstręt, mogący prowadzić do zmniejszenia masy ciała
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy
Częstość występowania nieznana	Jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Zaburzenia oka	
Często	Zapalenie spojówek
Częstość występowania nieznana	Zapalenie powiek, zapalenie rogówki
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	Zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Zator tętnicy płucnej, śródmiąższowa choroba płuc która może zakończyć się zgonem
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Biegunka, nudności, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	

Częstość występowania	Zdarzenia niepożądane
Bardzo często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, fosfataza zasadowa)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Reakcje skórne
Bardzo rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona/martwica toksyczno-rozplywna naskórka
Częstość występowania nieznana	Nadkażenia zmian skórnych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Łagodne lub umiarkowane reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego; zapalenie błon śluzowych, w niektórych przypadkach ciężkie; zapalenie błon śluzowych może prowadzić do krwawienia z nosa
Często	Ciężkie reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, w niektórych przypadkach kończące się zgonem, zmęczenie

Dodatkowe informacje

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w działaniach niepożądanych w zależności od płci.

Reakcje skórne

Reakcje skórne mogą występować u ponad 80% pacjentów. Zwykle są to wysypki podobne do trądziku i (lub) rzadziej świąd, suchość skóry, złuszczenie się skóry, nadmierne owłosienie lub zaburzenia paznokci (np. zanokcica). W przybliżeniu 15% reakcji skórnych ma charakter ciężki, włączając pojedyncze przypadki martwicy skóry. Większość reakcji skórnych występuje w czasie pierwszych trzech tygodni leczenia. Zwykle ustępują bez następstw po zaprzestaniu leczenia, jeżeli przestrzegane są zalecenia dotyczące dostosowania dawkowania.

Zmiany skórne wywoływane przez cetuksymab mogą predysponować pacjentów do nadkażeń (np. *S. aureus*), które mogą prowadzić do dalszych powikłań, np. zapalenia tkanki łącznej, róży lub - potencjalnie - kończących się zgonem, gronkowcowego zespołu oparzonej skóry (ang. *staphylococcal scalded skin syndrome*), martwiczego zapalenia powięzi lub posocznicy.

Leczenie skojarzone

W przypadku stosowania cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapeutykami, należy również zapoznać się z informacją dotyczącą danego leku.

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

Po zastosowaniu produktu leczniczego w skojarzeniu z fluoropirymidynami częstość występowania niedokrwienia mięśnia sercowego, w tym zawału mięśnia sercowego i zastoinowej niewydolności serca, jak również częstość występowania zespołu ręka-stopą (erytrodyzestezji dłoniowopodeszwowej) były większe niż w przypadku zastosowania fluoropirymidyn.

Dodatkowe działania niepożądane podczas leczenia skojarzonego z miejscową radioterapią okolicy głowy i szyi były typowe dla radioterapii (takie jak zapalenie błon śluzowych, popromienne zapalenie skóry, utrudnione połykanie lub leukopenia, głównie w postaci niedoboru limfocytów). W randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem 424 pacjentów częstości występowania ciężkiego ostrego popromiennego zapalenia skóry i błon śluzowych oraz opóźnionych zdarzeń związanych z radioterapią były nieco większe u pacjentów leczonych radioterapią w skojarzeniu z cetuksymabem niż podczas stosowania samej radioterapii.

10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

Aby odnaleźć dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa stosowania leku Erbitux (cetuksymab), przeszukano strony internetowe trzech agencji rządowych, których zadaniem jest wydawanie zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu. Do tych agencji należą: polski Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejska Agencja Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania w bazach, które gromadzą zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRs, z ang. *Suspected Adverse Drug Reactions*) - bazy *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance), prowadzonej przez EMA oraz bazy *VigiAccess™* prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center*.

Na stronie internetowej polskiego URPL nie odnaleziono żadnych informacji odnośnie bezpieczeństwa w stosowaniu cetuksymabu (*URPL 2020*).

Na stronie internetowej EMA odnaleziono informacje, że do najczęściej zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych (odnotowanych u więcej niż 1/10 pacjentów) w wyniku stosowania leku Erbitux należą reakcje skórne (np. wysypka), hipomagnezemia, łagodne lub umiarkowane AEs związane z wlewem (takie jak gorączka, dreszcze, zawroty głowy lub trudności z oddychaniem), a także zapalenie błony śluzowej jamy ustnej oraz podwyższony poziom enzymów wątrobowych. Skórne zdarzenia niepożądane odnotowano u więcej niż 80% pacjentów. Dodatkowo, na stronie zaznaczono, że lek Erbitux nie powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatynę u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacjami genu RAS lub nieznanym statusem genu RAS (*EMA 2020*).

Dodatkowo, na stronie internetowej EMA, w bazie komisji *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC), w dokumencie „Minutes of the meeting on 3-6 February 2014” odnaleziono informacje dotyczące metaanalizy, sygnalizującej o wzroście AEs prowadzących do zgonu po podaniu leku Erbitux wśród pacjentów z zaawansowanymi nowotworami, u których stosowano terapię anty-EGFR. W dokumencie wspomniano jednak, że metaanaliza miała pewne ograniczenia, zaś informacja o AEs została już dołączona do informacji o produkcie. Zalecono również dalsze obserwacje pacjentów przyjmujących cetuksymab pod kątem zdarzeń niepożądanych (*PRAC 2020*).

Na portalu Food and Drug Administration (FDA) w dokumencie „Highlights Of Prescribing Information” dotyczącym produktu Erbitux podano, że u pacjentów nim leczonych mogą wystąpić ciężkie (*serious*) lub prowadzące do zgonu (*fatal*) AEs związane z wlewem. W związku z tym, w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z wlewem zalecane jest niezwłoczne przerwanie podawania leku Erbitux (FDA 2020).

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) (stan na 30 września 2019 r.) odnotowano łącznie 14118 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 10197 przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 1533 zgonów, które wystąpiły po podaniu leku Erbitux. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 4108; 29,1%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 3377; 23,9%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 2839; 20,1%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 2158; 15,3%) urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 2108; 14,9%), AEs wymagające dodatkowych badań diagnostycznych (n = 1891; 13,4%), zaburzenia układu nerwowego (n = 1721; 12,2%) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 1578; 11,2%) (FDA 2020a).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym dane z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 12199 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi (dane aktualne na dzień 25.01.2020). Do najczęstszych należały: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 3347; 27,4%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 2391; 19,6%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 2318; 19,0%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 2245; 18,4%), zaburzenia układu immunologicznego (n = 2079; 17,0%) oraz zaburzenia żołądka i jelit (n = 1718; 14,1%) (*EudraVigilance 2020*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Centre* zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 28478 chorych, którzy otrzymywali lek Erbitux (cetuksymab). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 9021; 31,7%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 6742; 23,7%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 5587; 19,6%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 4222; 14,8%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 3149; 11,1%) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 2976; 10,5%) (*WHO-UMC 2020*).

Data przeprowadzenia oceny: 31.01.2020 r.

11 Badania w toku

Aby zidentyfikować aktualnie trwające badania, które oceniają skuteczność cetuksymabu oraz panitumumabu, przeszukano bazy *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W pole wyszukiwania wpisano kwerendę ((Cetuximab AND Folfex) OR (Panitumumab AND Folfex)) AND ((Colorectal AND Cancer AND Metastatic)OR mCRC). Wyszukiwanie przeprowadzono 31.01.2020 roku, uzyskując 76 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 27 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Postanowiono wykluczyć z obydwu baz badania I fazy oraz wczesnej fazy I. Z bazy *clinicaltrials.gov* postanowiono wykluczyć badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*) oraz zakończone, z kompletnymi wynikami (ang. *completed, has results*). Z wyżej wymienione bazy postanowiono do analizy włączyć jedynie badania interwencyjne.

Z zakwalifikowanych badań na podstawie powyższych kryteriów postanowiono włączyć jedynie badania randomizowane, które oceniały następujące porównanie: CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX wśród pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, u których zastosowano leczenie w 1 linii.

Ostatecznie nie zidentyfikowano żadnego z badań, które spełniałoby powyższe kryteria wyszukiwania.

12 Wyniki

Celem porównawczej oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii skojarzonej CET+FOLFOX w porównaniu do schematu PAN+FOLFOX w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego, wykonano przegląd systematyczny badań klinicznych w trzech bazach danych: Pubmed, Embase oraz Cochrane. Nie zidentyfikowano badań RCT bezpośrednio porównujących oba te schematy, dlatego zdecydowano się na wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator – chemioterapię FOLFOX. Ostatecznie, do raportu włączono 2 badania RCT oceniające schemat CET+FOLFOX vs FOLFOX: *OPUS* (publikacje *Bokemeyer 2009*, *Bokemeyer 2011* oraz *Bokemeyer 2015*) oraz *TAILOR* (publikacja *Qin 2018*), oraz jedno badanie RCT oceniające schemat PAN+FOLFOX vs FOLFOX: *PRIME* (publikacje *Douillard 2010*, *Douillard 2013*, *Douillard 2014* oraz *Douillard 2015*). Dodatkowo, uwzględniono jedno badanie retrospektywne *Degirmencioglu 2019*, w którym uwzględniono schematy CET+FOLFOX, CET+FOLFIRI oraz PAN+FOLFOX oraz dwie próby kliniczne z randomizacją porównujące schematy CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI (celem poszerzenia oceny efektywności klinicznej): próby *CECOG* (publikacja *Ocvirk 2010*) oraz *CELIM* (publikacje *Folprecht 2010* oraz *Folprecht 2014*). Włączono również jedno małe badanie retrospektywne, w którym odnaleziono wyniki dla porównań schematów CET+FOLFOX ze schematami PAN+FOLFOX oraz CET+FOLFIRI, ale w bardzo ograniczonym zakresie (*Köstek 2019*). Dodatkowo, uwzględniono 2 doniesienia konferencyjne (*Qin 2018a*, *Oliner 2013*) prezentujące dodatkowe wyniki do badań *TAILOR* oraz *PRIME*.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano również jedno opracowanie wtórne – *Huxley 2017*, będące przeglądem systematycznym z metaanalizą sieciową oceniającym schematy leczenia oparte na chemioterapii oraz cetuksymabie i panitumumabie – w tym schematy CET+FOLFOX oraz PAN+FOLFOX. Badanie to potwierdziło trafność zastosowanej strategii wyszukiwania, gdyż nie uwzględniono w nim żadnej dodatkowej próby, która spełniałaby kryteria włączenia przyjęte w niniejszej analizie, a nie zostałyby do niej włączona. Wyniki uzyskane w ramach porównania pośredniego przeprowadzonego w opracowaniu *Huxley 2017* wskazywały na podobną skuteczność leczenia schematów CET+FOLFOX i PAN+FOLFOX w zakresie oceny przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz podobny profil bezpieczeństwa.

CET+FOLFOX vs FOLFOX – badania kliniczne z randomizacją

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 wieloośrodkowe badania kliniczne z randomizacją, bez zaślepienia, (*OPUS*, *TAILOR*) oceniające skojarzenie cetuksymabu z chemioterapią FOLFOX vs FOLFOX w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego. Badanie *OPUS* było prowadzone w ośrodkach znajdujących się w różnych krajach, natomiast badanie *TAILOR* uwzględniało jedynie pacjentów rasy żółtej.

Poniżej przedstawiono wyniki tych badań dla populacji bez mutacji genu RAS (RASwt), oraz dla podgrupy chorych bez mutacji RAS oraz BRAF. Badanie *TAILOR* było ukierunkowane na ocenę w populacji chorych z genem RAS typu dzikiego, natomiast w badaniu *OPUS* włączano ogółem pacjentów bez względu na status mutacji RAS, a prezentowane wyniki dla populacji RASwt pochodziły z dodatkowych analiz *post hoc*. W badaniu *TAILOR* uwzględniono stosunkowo liczne grupy pacjentów: 139 vs 200 (CET+FOLFOX vs FOLFOX), natomiast liczebność podgrupy RASwt, w której przedstawiono wyniki badania *OPUS* była mniejsza: 38 vs 49 (CET+FOLFOX vs FOLFOX). Wyniki dla populacji RAS/BRAFwt w obu przypadkach pochodziły z podgrup (n = 341 ogółem w badaniu *TAILOR*, oraz n = 34 vs n = 45, CET+FOLFOX vs FOLFOX w badaniu *OPUS*).

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Wśród populacji chorych bez mutacji genu RAS (RASwt), wynik metaanalizy badań *OPUS* oraz *TAILOR* wskazywał na istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu podczas terapii CET+FOLFOX vs FOLFOX: HR = 0,67 (95% CI: 0,53; 0,84), p = 0,0007, w przypadku uwzględnienia wyników analizy głównej z badania *TAILOR*, oraz HR = 0,56 (95% CI: 0,45; 0,69), p < 0,0001 przy uwzględnieniu wyników analizy wrażliwości badania *TAILOR* oraz gdy w obliczeniach uwzględniono ocenę PFS wykonaną przez badaczy badania *TAILOR*: HR = 0,62 (95% CI: 0,50; 0,77), p < 0,0001.

W populacji chorych bez mutacji genów RAS oraz BRAF (RAS/BRAFwt) metaanaliza badań *OPUS* oraz *TAILOR* wskazywała na istotny efekt (p < 0,0001), wskazujący na około 40% zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu po zastosowaniu terapii skojarzonej: HR = 0,59 (95% CI: 0,45; 0,76), p = 0,0001.

Przeżycie całkowite (OS)

Wśród chorych z niezmutowanym genem RAS metaanaliza danych z badań *OPUS* oraz *TAILOR* wskazywała na istotne zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu terapii skojarzonej CET+FOLFOX, w porównaniu do samej chemioterapii FOLFOX: HR = 0,79 (95% CI: 0,64; 0,97), p = 0,0235 oraz HR = 0,79 (95% CI: 0,64; 0,96), p = 0,0196 po uwzględnieniu uaktualnionych wyników badania *TAILOR*.

W obrębie populacji bez zmutowanych genów RAS i BRAF nie udało się wykonać metaanalizy danych, gdyż wyniki dla tej podgrupy odnaleziono jedynie w badaniu *OPUS* – nie stwierdzono istotnych różnic w przeżyciu chorych otrzymujących terapię skojarzoną CET+FOLFOX oraz chorych leczonych samą chemioterapią: HR = 0,95 (95% CI: 0,55; 1,64), p = 0,86.

Obiektywna odpowiedź na leczenie

Wśród chorych z brakiem mutacji w genie RAS (RASwt) wynik metaanalizy badań *OPUS* oraz *TAILOR* wskazywał na istotne zwiększenie szansy uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie podczas terapii CET+FOLFOX w porównaniu z samą chemioterapią: OR = 2,56 (95% CI: 1,77; 3,68), p < 0,0001 – podobny wynik obserwowano, gdy w metaanalizie po stronie badania *TAILOR* wykorzystano dane z dodatkowej oceny, w której odpowiedź oceniali badacze (zamiast oceny centralnej): OR = 2,96 (95% CI: 2,04; 4,31), p < 0,0001, NNH = 4 (95% CI: 3; 6).

Dane dla osób z brakiem mutacji w genach RAS oraz BRAF dostępne były jedynie w badaniu *OPUS* – odsetek chorych uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie był wyższy u chorych leczonych terapią skojarzoną CET+FOLFOX, w porównaniu z samą chemioterapią FOLFOX: 62% vs 31%, OR = 3,44 (95% CI: 1,34; 8,82), p = 0,0098.

Bezpieczeństwo

W ocenie bezpieczeństwa skojarzenia CET+FOLFOX vs FOLFOX uwzględniono dane z prób *OPUS* (*Borkemeyer 2011*) oraz dane zawarte w opracowaniu wtórnym *Huxley 2017*) i *TAILOR* (*Qin 2018*).

Skojarzenie CET+FOLFOX w porównaniu do schematu chemioterapii FOLFOX charakteryzowało się (przedstawiono zdarzenia niepożądane, dla których odnotowano istotny wynik metaanalizy lub istotny wynik w pojedynczym badaniu, jeśli metaanaliza nie była wykonywana):

- **W populacji chorych RASwt:**

- znamienne zwiększonym ryzykiem wystąpienia SAEs, RR = 1,66 (95% CI: 1,13; 2,46), p = 0,0104, NNH = 12 (95% CI: 7; 45) (metaanaliza *fixed* [p = 0,2592] na podstawie danych z prób *OPUS* i *TAILOR*) – w przypadku pojedynczych badań, istotny wynik obserwowano w próbie *OPUS*: RR = 2,42 (95% CI: 1,15; 5,10), NNH = 5 (95% CI: 3; 23), p = 0,0204, natomiast w badaniu *TAILOR* nie odnotowano istotnych różnic między analizowanymi grupami (p = 0,1077);
- istotnie statystycznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia neutropenii o ≥ 3 stopniu nasilenia, RR = 1,39 (95% CI: 1,15; 1,68), p = 0,0005, NNH = 7 (95% CI: 5; 14) (metaanaliza *fixed* [p = 0,4488] na podstawie danych z prób *OPUS* i *TAILOR*) – w przypadku pojedynczych badań nie odnotowano istotnych różnic w ramach próby *OPUS* (p = 0,7680), natomiast wynik metaanalizy w dużej mierze warunkowany był rezultatem badania *TAILOR*: RR = 1,43 (95% CI: 1,18; 1,74), NNH = 6 (95% CI: 4; 12), p = 0,0003; należy zaznaczyć że ogólnie neutropenia uznawana jest za zdarzenie niepożądane charakterystyczne dla chemioterapii, nie inhibitorów EGFR, a obserwowane w badaniu *TAILOR* różnice mogą wynikać z różnic w populacji uwzględnionej w obu badaniach (jedynie chińscy pacjenci w próbie *TAILOR*);
- znamienne zwiększonym ryzykiem wystąpienia skórnych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia, RR = 103,59 (95% CI: 6,44; 1667,27), NNH = 4 (95% CI: 4; 6), p = 0,0011 (dane na podstawie próby *TAILOR*);
- znamienne zwiększonym ryzykiem wystąpienia trądzikopodobnych zmian skórnych ≥ 3 stopnia, RR = 29,74 (95% CI: 1,79; 495,17), p = 0,0181, NNH = 14 (95% CI: 4; 6) (dane na podstawie próby *TAILOR*);
- znamienne zwiększonym ryzykiem wystąpienia zapalenia jamy ustnej ≥ 3 stopnia, RR = 12,31 (95% CI: 1,62; 93,76), p = 0,0154, NNH = 18 (95% CI: 11; 47) (dane na podstawie próby *TAILOR*);
- istotnie statystycznie zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia wysypki ≥ 3 stopnia nasilenia, RR = 32,90 (95% CI: 4,31; 251,38), p = 0,0008, NNH = 9 (95% CI: 6; 13) (metaanaliza przeprowadzona z zastosowaniem modelu efektów stałych [p = 0,2580] na podstawie danych z prób *OPUS* i *TAILOR*);
- istotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia wysypki trądzikopodobnej: RR = 54,75 (95% CI: 7,25; 413,68), p = 0,0001, NNH = 5 (95% CI: 4; 7), na podstawie metaanalizy

badania *OPUS* oraz *TAILOR* (model fixed, $p = 0,2040$) – w przypadku pojedynczych badań, w próbie *OPUS* nie stwierdzano istotnych różnic pomiędzy grupami ($p = 0,1426$), natomiast istotny wynik stwierdzano w ramach badania *TAILOR*: RR = 95,38 (95% CI: 5,92; 1537,02), NNH = 5 (95% CI: 4; 6), $p = 0,0013$.

- **W populacji KRASwt:**
 - istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia AEs 3-4 stopnia nasilenia, RR = 1,28 (95% CI: 1,07; 1,53), NNH = 6 (95% CI: 4; 20), $p = 0,0079$ (dane na podstawie próby *OPUS*);
 - znamienne zwiększonym ryzykiem wystąpienia skórnych zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia, RR = 36,60 (95% CI: 2,22; 602,48), NNH = 6 (95% CI: 4; 11), $p = 0,0118$ (dane na podstawie próby *OPUS*);
 - istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia wysypki o 3-4 stopniu nasilenia, RR = 22,43 (95% CI: 1,33; 379,67), NNH = 10 (95% CI: 6; 26), $p = 0,0021$ (dane na podstawie próby *OPUS*);
- **W populacji chorych KRAS/BRAFwt (dane na podstawie próby *OPUS*):**
 - znamienne zwiększonym ryzykiem wystąpienia AEs 3-4 stopnia nasilenia, RR = 1,28 (95% CI: 1,05; 1,55), NNH = 6 (95% CI: 4; 25), $p = 0,0129$;
 - istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia skórnych zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia, RR = 31,85 (95% CI: 1,92; 529,03), NNH = 6 (95% CI: 4; 13), $p = 0,0158$;
 - istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia wysypki o 3-4 stopniu nasilenia, RR = 21,66 (95% CI: 1,27; 369,08), NNH = 9 (95% CI: 6; 28), $p = 0,0037$.

CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX oraz CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI – badania bez randomizacji

Odnaleziono dwa badania bez randomizacji uwzględniające poszukiwane schematy w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego RASwt (CET+FOLFOX oraz PAN+FOLFOX i CET+FOLFIRI) i prezentujące ich porównanie: *Degirmencioglu 2019* oraz *Köstek 2019*. Obie próby były retrospektywnymi badaniami klinicznymi bez randomizacji, przy czym próbę *Degirmencioglu 2019* uznano za badanie z grupą kontrolną, z uwagi na podział populacji na 3 grupy pacjentów: chorzy leczeni bewacyzumabem, cetuksymabem oraz panitumumabem – dodatkowo, wyróżniono również skojarzenia z określoną chemioterapią w ramach tych grup, co umożliwiło ocenę schematów CET+FOLFOX ($n = 30$), CET+FOLFIRI ($n = 62$) oraz PAN+FOLFOX ($n = 21$). Z kolei w badaniu *Köstek 2019* nie wyróżniono grup interwencji (więc

traktowano je jako badanie bez grupy kontrolnej), niemniej jednak wykonano analizę wpływu stosowanego schematu leczenia na PFS oraz OS, w której schemat CET+FOLFOX był schematem referencyjnym, co pozwoliło na porównanie pozostałych schematów względem niego. Ogółem, uwzględnione w badaniu grupy otrzymujące schematy leczenia CET+FOLFOX, PAN+FOLFOX oraz CET+FOLFIRI były mało liczne: po 6 pacjentów w grupach CET+FOLFOX oraz PAN+FOLFOX, oraz 2 pacjentów w grupie CET+FOLFIRI. W ramach badania *Degirmencioglu 2019* nie przeprowadzono formalnego porównania grup, przedstawiając wyniki jedynie w sposób opisowy; natomiast w drugim badaniu przedstawiono HR dla porównania danego schematu ze schematem CET+FOLFOX – niemniej jednak, niska jakość obu badań i sposób prezentowanych wyników ograniczają wiarygodne wnioskowanie na ich podstawie. Porównanie z CET+FOLFIRI na podstawie badań bez randomizacji nie było założone w metodyce raportu, ale ponieważ ta interwencja była również opisana we włączonych badaniach obserwacyjnych, jej wyniki przedstawiono informacyjnie, jako uzupełniające.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby

W badaniu *Degirmencioglu 2019* progresja choroby (PFS definiowano jedynie przez zdarzenie progresji) występowała 2 razy częściej w grupie PAN+FOLFOX niż w CET+FOLFOX (47,6% vs 23,3%), a średni czas do progresji był o ponad 6 miesięcy krótszy (odpowiednio 22,4 [95% CI: 12,2; 32,6] miesiąca vs 29,1 [95% CI: 21,6; 36,5] miesiąca). Odsetki zdarzeń progresji dla porównaniu CET+FOLFOX ze schematem CET+FOLFIRI wyniosły odpowiednio: 23,3% vs 62,9%, przy średnim czasie bez progresji 29,1 miesięcy vs 18,0 (95% CI: 11,7; 24,3) miesiący. Autorzy nie przeprowadzili oceny statystycznej, a dostępne dane nie umożliwiały wykonania analizy typu czas do zdarzenia.

W próbie *Köstek 2019* wartość hazardu względnego PFS dla porównania CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX wynosiła 0,56 (95%CI: 0,09; 3,70), a różnice nie były istotne statystycznie ($p = 0,54$). Podobnie, w porównaniu versus CET+FOLFIRI nie odnotowano znamienych wyników: HR = 1,61 (95%CI: 0,18; 16,67), $p = 0,67$.

Przeżycie całkowite

W badaniu *Degirmencioglu 2019* zgon występował rzadziej w grupie CET+FOLFOX niż w PAN+FOLFOX (odsetek zgonów: 30,0% vs 47,6%), ale średni czas przeżycia był zbliżony między analizowanymi grupami (odpowiednio 26,0 [95% CI: 10,0 vs 32,0] vs 26,8 [95% CI: 16,0; 35,5] miesiąca). Natomiast średni

czas przeżycia w grupie CET+FOLFIRI wyniósł 48,2 (95% CI: 40,0; 56,3) miesiąca. Odsetki przeżyć 1-roczych były nieco wyższe w przypadku schematu CET+FOLFOX (88,7% vs 70,6%), z kolei 3-letnie przeżycie było wyższe u chorych otrzymujących PAN+FOLFOX (26,6% vs 42,4%). Najwyższe odsetki przeżycia 1-rocznego, 3-letniego oraz 5-letniego obserwowano w grupie CET+FOLFIRI (96,4%, 65,8% oraz 52,3%). Autorzy nie przedstawili oceny statystycznej, a dostępne dane nie umożliwiały wykonanie analizy typu czas do zdarzenia.

W próbie *Köstek 2019*, wśród pacjentów z grupy CET+FOLFOX w porównaniu do grupy PAN+FOLFOX ryzyko zgonu było podobne: HR = 1,00 (95%CI: 0,17; 5,88;), p = 0,99. W odniesieniu do grupy CET+FOLFIRI także nie odnotowano statystycznie znamienych różnic: HR = 1,59 (95%CI: 0,17; 14,29), p = 0,68.

Bezpieczeństwo

W badaniach nie przedstawiono wyników oceny bezpieczeństwa w podziale na schematy leczenia.

CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI – badania z randomizacją

Odnaleziono dwa badania z randomizacją, bez zaślepienia, oceniające leczenie skojarzone cetuksymabem ze schematem chemioterapii FOLFOX w porównaniu do cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią FOLFIRI w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego: *CECOG (Ocvirk 2010)* oraz *CELIM (Folprecht 2010, Folprecht 2014)*. W niniejszym raporcie zaprezentowano dane dla podgrupy tych badań – pacjentów z brakiem mutacji w genie *KRAS*. W próbie *CECOG* podgrupa ta liczyła 34 pacjentów w grupie CET+FOLFOX i 28 pacjentów w grupie CET+FOLFIRI, natomiast w badaniu *CELIM* – 35 pacjentów w każdej z grup. W badaniu *CELIM* autorzy przedstawili jedynie wyniki dla oceny PFS i OS dla tej podgrupy.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W badaniu *CECOG* mediany PFS w obu ocenianych ramionach były zbliżone i wynosiły 9,1 (95% CI: 8,3; 11,1) miesiąca w grupie CET+FOLFOX i 8,4 (95% CI: 3,2; 11,3) miesiąca w grupie CET+FOLFIRI. Nie

stwierdzono istotnych różnic w odsetku chorych z progresją choroby, odpowiednio 76% vs 71% ($p = 0,6552$).

W próbie *CELIM* przedstawiono mediany PFS, które również były zbliżone w badanych grupach: 12,1 (95% CI: 5,2; 19,1) w grupie CET+FOLFOX oraz 11,5 (95% CI: 8,8; 14,1) w grupie CET+COLFIRI. Wynik HR był nieistotny statystycznie: HR = 1,13 (95% CI: 0,69; 1,85).

Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu *CECOG* wśród populacji chorych bez mutacji w genie KRAS do momentu odcięcia danych odnotowano łącznie 37 zgonów: 21 w grupie CET+FOLFOX oraz 16 w grupie CET+COLFIRI ($p = 0,7139$). Mediana czasu przeżycia była nieznacznie dłuższa wśród pacjentów w grupie CET+FOLFOX – 22,5 (95% CI: 17,1; 28,9) miesiąca w porównaniu do CET+COLFIRI – 19,9 (95% CI: 11,9; NO) miesiąca.

W próbie klinicznej *CELIM* badacze przedstawili mediany OS dla badanych grup: 36,1 (95% CI: 21,1; 51,1) w grupie CET+FOLFOX oraz 41,6 (95% CI: 22,6; 60,6) w grupie CET+COLFIRI, a hazard względny nie był znamieny statystycznie: HR = 0,86 (95% CI: 0,48; 1,53).

Odpowiedź na leczenie

W badaniu *CECOG* odsetek pacjentów, u których stwierdzono obiektywną odpowiedź na leczenie, nie różnił się istotnie między grupą CET+FOLFOX a grupą CET+COLFIRI: RB = 1,12 (95% CI: 0,69; 1,80), $p = 0,6468$. Znamienych różnic nie odnotowano także przy ocenie odpowiedzi całkowitej, częściowej oraz chorobie stabilnej.

Bezpieczeństwo

Ocenę porównawczą bezpieczeństwa u chorych otrzymujących schemat CET+ FOLFOX vs CET+COLFIRI, w podgrupie chorych z brakiem mutacji genu KRAS przedstawiono w badaniu *CECOG*. Skojarzenie CET+FOLFOX w porównaniu do skojarzenia CET+COLFIRI w populacji chorych KRASwt charakteryzowało się:

- istotnym statystycznie ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 3/4 stopnia: RR = 1,98 (95% CI: 1,15; 3,40), NNH = 3 (95% CI: 2; 9), $p = 0,0035$;
- znamienne zwiększonym ryzykiem wystąpienia neutropenii: RR = 3,29 (95% CI: 1,03; 10,53), NNH = 5 (95% CI: 3; 21), $p = 0,0146$;

- podobnym ryzykiem wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3/4 stopnia nasilenia, w tym biegunki i wysypki oraz poszczególnych kategorii AEs 3/4 stopnia nasilenia, m.in. reakcji skórnych czy też reakcji związanych z wlewem.

CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX – porównanie pośrednie

W ramach oceny porównawczej terapii CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX wykonano porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej, wykorzystując chemioterapię FOLFOX jako wspólny komparator obu ocenianych schematów. W ocenie efektów wykorzystano wnioskowanie bayesowskie, prezentując średni efekt (HR lub OR, zależnie od charakteru punktu końcowego) wraz z jego 95% przedziałem wiarygodności. Uwzględniano przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w ramach oceny skuteczności klinicznej, oraz ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych: AEs prowadzące do zgonu, AEs 3 lub 4 stopnia oraz ciężkie (ang. *serious*, SAEs) zdarzenia niepożądane, a także poszczególne zdarzenia niepożądane obserwowane w 3 lub 4 stopniu nasilenia: neutropenię, parestezje oraz wysypkę w ramach oceny bezpieczeństwa.

W obliczeniach porównania pośredniego wykorzystano dane z badań *OPUS* (dane z publikacji *Bokemeyer 2011*, *Bokemeyer 2015*) oraz *TAILOR* (dane z publikacji *Qin 2018* oraz doniesienia *Qin 2018a*) dla schematu CET+FOLFOX, natomiast dla schematu PAN+FOLFOX dane z próby *PRIME* (*Douillard 2013*, *Douillard 2014*, *Douillard 2015* oraz dane zawarte w doniesieniu konferencyjnym *Oliner 2013* oraz opracowaniu wtórnym *Huxley 2017*). Ogółem, badanie *PRIME* było wielośrodkową próbą III fazy, z randomizacją, w której nie zastosowano zaślepienia, sponsorowaną przez Amgen Inc. Podobnie jak w próbach *OPUS* i *TAILOR*, do badania włączono dorosłych chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego – początkowo nie wymagano oceny statusu KRAS, ale ostatecznie wyniki przedstawiono w podziale na chorych z genem KRAS w typie dzikim (325 vs 221), oraz zmutowanym. Dodatkowo, przedstawiono również wyniki oceny w podgrupach chorych RASwt (259 vs 253) oraz RAS/BRAFwt (228 vs 218) i zostały one wykorzystane w porównaniu pośrednim. Ogółem kryteria włączenia, charakterystyki wyjściowe pacjentów oraz charakterystyka ramienia chemioterapii FOLFOX (będącej elementem wspólnym porównania pośredniego) były zbliżone w uwzględnionych badaniach po stronie cetuksymabu i panitumumabu.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby nie różniło się istotnie pomiędzy grupami CET+FOLFOX oraz PAN+FOLFOX wśród chorych z brakiem mutacji genu RAS: HR = 0,93 (95% CrI: 0,67; 1,28) w analizie głównej oraz HR = 0,77 (95% CrI: 0,57; 1,05) w analizie wrażliwości (alternatywna definicja PFS w badaniu TAILOR). Brak różnic w PFS pomiędzy tymi grupami stwierdzono również wśród chorych z brakiem mutacji genu RAS oraz BRAF: HR = 0,86 (95% CrI: 0,62; 1,21).

Przeżycie całkowite (OS)

Ryzyko zgonu było podobne pomiędzy grupami chorych otrzymujących schemat leczenia CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX, zarówno wśród chorych bez mutacji genu RAS: HR = 1,01 (95% CrI: 0,74; 1,38), jak również wśród chorych bez mutacji genów RAS oraz BRAF: HR = 1,28 (95% CrI: 0,70; 2,34). Wyniki te potwierdzały również analizy wrażliwości (obliczenia z uwzględnieniem eksploracyjnej, uaktualnionej analizy danych z badania PRIME), odpowiednio HR = 1,02 (95% CrI: 0,77; 1,35) oraz 1,28 (95% CrI: 0,71; 2,29).

Obiektywna odpowiedź na leczenie

Obliczenia dla tego punktu końcowego były możliwe do przeprowadzenia jedynie wśród grupy chorych z niezmutowanym genem RAS – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą CET+FOLFOX oraz PAN+FOLFOX w szansie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie: OR = 1,48 (95% CrI: 0,88; 2,47).

Bezpieczeństwo

Analiza w podgrupie chorych z RASwt

W populacji chorych RASwt oceniano ryzyko wystąpienia AEs \geq 3 stopniu nasilenia, SAEs, oraz poszczególnych zdarzeń w \geq 3 stopniu nasilenia: neutropenii, parestezji, wysypki, biegunki oraz zmęczenia. W większości wykonanych porównań, nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy terapią cetuksymabem + FOLFOX a panitumumabem + FOLFOX w szansie pojawienia się określonych zdarzeń niepożądanych, można więc wnioskować o podobnym profilu bezpieczeństwa rozpatrywanych interwencji, choć zaznaczyć należy że w większości przypadków obserwowano mniejsze ryzyko wystąpienia okre-

ślonych zdarzeń po stronie cetuksymabu + FOLFOX (z wyjątkiem ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych). Odnotowano istotne statystycznie różnice świadczące o większej szansie na wystąpienie neutropenii ≥ 3 stopnia podczas terapii CET+FOLFOX: OR = 1,80 (95% CrI: 1,07; 3,01), z kolei szansa na wystąpienia zmęczenia było istotnie niższe po stronie cetuksymabu: OR = 0,32 (95% CrI: 0,10; 0,91).

Analiza w szerszej populacji KRAS/RASwt

Analiza w szerszej populacji (uwzględnienie danych z większej populacji KRASwt po stronie badań *OPUS* oraz *PRIME*) dała podobne wyniki, co analiza w populacji RASwt. Ogółem, w ramach tej analizy rozpatrywano grupy zdarzeń niepożądanych (zdarzenia skórne, neurotoksyczność), oraz poszczególne zdarzenia niepożądane w ≥ 3 stopniu nasilenia: neutropenię, biegunkę, zmęczenie, zapalenie błony śluzowej, gorączkę neutropeniczną, hipokaliemię oraz hipomagnezemię. W większości analizowanych przypadków nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX). Wyjątek stanowiła neutropenia, gdzie szansa jej wystąpienia była zwiększona w grupie CET+FOLFOX, OR = 1,72 (95% CI: 1,08; 2,73), natomiast w przypadku zmęczenia oraz zapalenia błon śluzowych, szansa ich wystąpienia była niższa po stronie cetuksymabu, odpowiednio OR = 0,36 (95% CI: 0,13; 0,92) oraz OR = 0,06 (95% CI: 0,00; 0,91).

13 Dyskusja

Rak jelita grubego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych (2 najczęstszy rak w Polsce – 12,4% wśród mężczyzn oraz 10,1% wśród kobiet), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie rośnie (*APD Erbitux 2020*). Około jedna czwarta diagnozowanych pacjentów posiada przerzuty odległe, natomiast ogółem szacuje się, że u 40% chorych na raka jelita grubego rozwiną się przerzuty odległe, w związku z czym duże znaczenie ma dostępność terapii I linii leczenia choroby zaawansowanej. Obecnie w takim leczeniu stosuje się schematy chemioterapii zawierające fluorouracyl oraz irynotekan, lub schematy oparte na oksaliplatynie w skojarzeniu z lekami ukierunkowanymi molekularnie (*APD Erbitux 2020*). Wśród obecnie dostępnych w polskich warunkach dla chorych bez mutacji w genach RAS i BRAF terapii ukierunkowanych molekularnie w I linii leczenia znajdują się schematy skojarzenia cetuksymabu z chemioterapią FOLFIRI oraz panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX. Ograniczenie możliwości skojarzenia zarówno cetuksymabu, jak również panitumumabu, z konkretnym schematem chemioterapii (FOLFOX lub FOLFIRI) nie jest poparte przesłankami klinicznymi oraz nie znajduje odzwierciedlenia w obowiązujących wytycznych klinicznych. Stwarza to niezaspokojoną potrzebę w zakresie dostępu do optymalnych schematów leczenia w ramach terapii spersonalizowanej dla danego chorego. Fakt ten znajduje odzwierciedlenie w pozytywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT w zakresie poszerzenia dostępnych terapii w programie lekowym o leczenie skojarzone panitumumabu i chemioterapii FOLFIRI (*APD Erbitux 2020*). W ramach niniejszej analizy oceniono poddano zasadność poszerzenia programu lekowego o kolejny schemat: cetuksymab skojarzony z chemioterapią FOLFOX.

W świetle obecnej praktyki klinicznej, wytycznych oraz ostatnich analiz weryfikacyjnych AOTMiT, jako właściwy komparator dla wnioskowanego leczenia (CET+FOLFOX) należy wybrać inny schemat leku celowanego molekularnie skojarzonego z taką samą chemioterapią – a takim schematem w obecnej praktyce klinicznej będzie skojarzenie panitumumabu z chemioterapią FOLFOX (*APD Erbitux 2020*). Dlatego w ramach niniejszej analizy zaplanowano głównie porównanie proponowanego schematu leczenia CET+FOLFOX, ze stosowanym obecnie schematem PAN+FOLFOX. W ramach poszerzenia analizy, przedstawiono również wyniki badań bezpośrednio porównujących schematy CET+FOLFOX oraz CET+FOLFIRI (porównanie eksploracyjne celem oceny różnic pomiędzy schematami FOLFOX, a FOLFIRI w skojarzeniu z CET).

W ramach przeglądu systematycznego zastosowano szeroką strategię wyszukiwania, która pozwalała na identyfikację badań RCT, w których zastosowano cetuksymab w skojarzeniu z FOLFOX w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (w tym versus PAN+FOLFOX, FOLFOX +/- placebo, CET+FOLFIRI), dodatkowo prób z randomizacją dotyczących zastosowania panitumumabu z FOLFOX w tej populacji pacjentów (celem stworzenia sieci porównania pośredniego) oraz badań porównujących cetuksymab z panitumumabem (w skojarzeniu z FOLFOX), bez względu na obecność randomizacji. W wyniku tego wyszukiwania odnaleziono tylko dwa retrospektywne badania (*Degirmencioglu 2019, Köstek 2019*), w których oceniono w ramach jednego badania zarówno schemat CET+FOLFOX, jak i schemat PAN+FOLFOX, ale w pierwszym z tych badań nie wykonano formalnego porównania tych schematów, natomiast analiza w drugim badaniu była bardzo ograniczona – nie odnaleziono natomiast prób RCT, w których bezpośrednio porównywano obie te interwencje. Postanowiono przeprowadzić więc porównanie pośrednie przez wspólny komparator, którym (po analizie grup kontrolnych uwzględnionych badań) okazał się schemat chemioterapii FOLFOX. Ostatecznie w ocenie uwzględniono 2 badania RCT porównujące CET+FOLFOX z samą chemioterapią FOLFOX (*OPUS, TAILOR*) oraz 1 badanie RCT porównujące schemat leczenia PAN+FOLFOX vs FOLFOX (*PRIME*). Badania te pozwoliły na przeprowadzenie porównania pośredniego ocenianych schematów wśród chorych z brakiem mutacji w genie RAS, oraz wśród chorych z brakiem mutacji w genach RAS oraz BRAF.

W analizie skuteczności uwzględniono najważniejsze (i najczęściej raportowane w badaniach klinicznych) punkty końcowe związane z oceną leczenia przeciwnowotworowego – przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR). W ocenie tych punktów końcowych, nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą CET+FOLFOX oraz PAN+FOLFOX – wyniki analizy wskazują więc na podobną skuteczność obu schematów terapii, zarówno wśród pacjentów z niezmutowanym genem RAS, jak i chorych z niezmutowanymi genami RAS oraz BRAF. W ramach oceny bezpieczeństwa, porównano szansę pojawienia się AEs prowadzących do zgonu, AEs 3 lub 4 stopnia nasilenia, ciężkich AEs (ang. *serious*, SAEs) oraz poszczególnych zdarzeń w 3 lub 4 stopniu nasilenia: neutropenii, parestezji oraz wysypki, wśród chorych otrzymujących oceniane schematy leczenia. W większości przypadków nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami, co sugeruje zbliżony profil bezpieczeństwa schematów CET+FOLFOX oraz PAN+FOLFOX, choć w przypadku niektórych zdarzeń niepożądanych (jak np. ogółem zdarzeń w 3 lub wyższym stopniu nasilenia), liczbowo obserwowano mniejszą ich częstość u chorych otrzymujących cetuksymab, w porównaniu do tych leczonych panitumumabem. Jedyne istotne różnice odnotowano w szansie wystąpienia neutropenii 3 lub 4 stopnia – wynik porównania pośredniego

wskazuje na niemal dwukrotne zwiększenie szansy pojawienia się tego zdarzenia niepożądanego podczas terapii CET+FOLFOX, w porównaniu do terapii PAN+FOLFOX. Wynik ten w dużej mierze zdefiniowany był przez badanie *TAILOR*, gdzie odnotowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia neutropenii 3 lub 4 stopnia u chorych otrzymujących terapię CET+FOLFOX, w porównaniu do samej chemioterapii FOLFOX (w pozostałych badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim nie odnotowano istotnych różnic w ryzyku wystąpienia tego AEs pomiędzy grupami terapii skojarzonej i grupą chemioterapii). Przyczyna odnotowania zwiększonego ryzyka neutropenii w badaniu *TAILOR* nie jest do końca jasna, zważywszy na fakt, że w pozostałych badaniach ryzyko jej wystąpienia było podobne między analizowanymi grupami, a sama neutropenia nie jest wskazywana jako zdarzenie niepożądane charakterystyczne dla terapii anty-EGFR, czy jako zdarzenie niepożądane specyficzne dla cetuksymabu. Niezgodność z pozostałymi badaniami dla cetuksymabu w tym zakresie została dostrzeżona przez komentatorów badania *TAILOR* (*Ehrenberg 2018*), jednak brak obecnie przekonującego wyjaśnienia tego zjawiska. Próba była prowadzona wyłącznie w populacji chińskiej, w której, jak zaznaczają autorzy badania, częstość neutropenii jest generalnie wyższa wśród chorych otrzymujących chemioterapię FOLFOX w porównaniu do analogicznych grup w badaniach globalnych, jednak nie tłumaczy to zwiększonego ryzyka wystąpienia tego AEs u osób otrzymujących terapię skojarzoną. Wnioskowanie o tym, że zwiększona częstość neutropenii jest związana bardziej z chemioterapią stosowaną w skojarzeniu z cetuksymabem, mogą również potwierdzać wyniki badania *CECOG*, gdzie ryzyko tego zdarzenia niepożądanego w stopniu 3 lub 4 było dla skojarzenia CET+FOLFOX ponad 3 razy większe niż dla skojarzeniu CET+FOLFIRI. Ogółem autorzy tej próby podkreślili, że skojarzenie cetuksymabu z FOLFIRI było dużo lepiej tolerowane przez pacjentów niż podawanie go z FOLFOX (*Ocvirk 2010*). Na zwiększoną częstość występowania neutropenii podczas terapii FOLFOX w porównaniu do FOLFIRI stosowanych w I linii u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego i przerzutami nie nadającymi się do resekcji wskazuje także badanie *GERCOR*, gdzie w pierwszej z grup częściej odnotowywano hematologiczne zdarzenia niepożądane (*Tournigand 2004*). Natomiast w opracowaniu wtórnym *Petrelli 2018* wykazano, że szansa wystąpienia neutropenii 3-4 stopnia jest istotnie mniejsza (OR = 0,82 [95% CI: 0,7; 0,94], p = 0,004) podczas terapii cetuksymabem w porównaniu do leczenia panitumumabem, co także może świadczyć, że obserwowany w przeprowadzonym w niniejszym raporcie porównaniu pośrednim wynik – wskazujący odmiennie na większą szansę tego zdarzenia dla CET+FOLFOX niż PAN+FOLFOX – jest spowodowany opisanymi wyżej ograniczeniami badania *TAILOR* i związany z chemioterapią stosowaną w tym skojarzeniu (zaznaczyć przy tym trzeba, że w przeglądzie systematycznym *Petrelli 2018* iloraz szans dla neutropenii 3-4 stopnia był wynikiem metaanalizy 19 badań oceniających cetuksymab oraz 8

prób dotyczących panitumumabu, a leki w tych badaniach stosowano w różnej linii leczenia, w monoterapii lub skojarzeniu z różnymi rodzajami chemioterapii czy też opieką standardową, jak i w zróżnicowanych liczebnością populacjach). Autorzy tego opracowania zwrócili także uwagę, że różnice w profilu bezpieczeństwa obu analizowanych leków mogą wynikać z różnych chemioterapii stosowanych w leczeniu skojarzonym.

Wyniki porównania pośredniego w pewnym stopniu potwierdzały obserwacje wynikające z retrospektywnego badania *Degirmencioglu 2019*, gdzie raportowano generalnie zbliżone mediany przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby wśród pacjentów otrzymujących CET+FOLFOX oraz PAN+FOLFOX. W badaniu nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa dla opisywanych podgrup pacjentów. Należy zaznaczyć, że ocena przedstawiona w badaniu dotyczyła chorych z niezmutowanym genem KRAS – a więc nieco szerszej niż wnioskowana (wnioskowana populacja – RASwt – obejmuje chorych z brakiem zmutowanego genu KRAS oraz jednocześnie brakiem mutacji w genie NRAS).

W badaniu *CECOG*, porównującym schematy CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI wyniki przedstawiono w populacji ogólnej (ITT) oraz w podgrupach wyróżnionych względem mutacji genu KRAS, ale analizę porównawczą obu ramion wykonano jedynie w populacji ITT – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w przeżyciu wolnym od progresji choroby, przeżyciu całkowitym oraz odsetku chorych uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie – mediany PFS i OS oraz odsetki chorych z ORR były zbliżone wśród chorych z genem KRAS typu dzikiego, ale nie przeprowadzonego formalnego porównania. Bezpieczeństwo przedstawiono w sposób opisowy – najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi 3 lub 4 stopnia wśród chorych z genem KRAS typu dzikiego w obu analizowanych grupach były neutropenia oraz biegunka. Z kolei w drugim badaniu z randomizacją, prezentującym porównanie CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI, w podgrupie chorych z niezmutowanym genem KRAS przedstawiono jedynie wyniki oceny PFS oraz OS – w obu przypadkach, nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami.

Podsumowując wyniki własnych obliczeń oraz dane dostępne w literaturze, schemat CET+FOLFOX charakteryzuje się podobną skutecznością i profilem bezpieczeństwa, co obecny w programie schemat PAN+FOLFOX. Uwzględnienie możliwości swobodnego kojarzenia cetuksymabu z schematem FOLFIRI lub FOLFOX znacznie ułatwi możliwości terapeutyczne i będzie zgodne z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej.

14 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań z randomizacją, które bezpośrednio porównywałyby schematy CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX w zakładanej populacji chorych, co skutkowało koniecznością przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator (chemioterapię FOLFOX);
- ogólnie, odnaleziono więcej dostępnych wiarygodnych badań dla oceny cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią FOLFOX (2 próby RCT), niż badań oceniających panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX (1 próba RCT), w związku z czym dostępność danych po stronie panitumumabu w zasadzie warunkowała możliwość wykonania porównania pośredniego;
- odnaleziono dwa badania retrospektywne, w których ocenie poddano CET+FOLFOX oraz PAN+FOLFOX, charakteryzowały się one jednak małą liczebnością ocenianej populacji i licznymi ograniczeniami;
- w dodatkowym porównaniu eksploracyjnym, celem oceny różnic pomiędzy schematami FOLFOX a FOLFIRI w skojarzeniu z CET, uwzględniono dwa badania – *CECOG* oraz *CELIM*; w pierwszym z tych badań przedstawiono wyniki zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupie chorych z niezmutowanym genem KRAS (ekson 2), jednak ocenę porównawczą wykonano tylko w ramach populacji ogólnej, natomiast wyniki dla podgrupy KRASwt zostały przedstawione jedynie w sposób opisowy (wykonano porównanie KRASwt vs KRAS zmutowany, ale nie porównano analizowanych schematów leczenia w obrębie populacji KRASwt); drugie badanie było specyficzną próbą kliniczną, której celem była ocena możliwości resekcji pierwotnie nieoperacyjnych przerzutów do wątroby – dane z tego badania dla podgrupy chorych z niezmutowanym genem KRAS były ograniczone;
- w badaniu *TAILOR* uczestniczyli jedynie obywatele Chin, co może wpływać na możliwość odniesienia jego wyników do populacji ogólnej, a także możliwość odniesienia jego wyników do warunków polskich – w badaniu *OPUS* uwzględniono międzynarodową populację chorych, w tym ośrodków z Polski (8 ośrodków), więc populacja tego badania może lepiej przybliżać warunki polskie;
- różnice w populacji badań *TAILOR* oraz *OPUS* (głównie uwzględnienie jedynie pacjentów chińskich w badaniu *TAILOR*) mogły wpływać na wnioskowanie wynikające z metaanaliz obu badań, co obserwowano np. w ocenie ryzyka wystąpienia neutropenii w 3 lub 4 stopniu nasilenia – zdarzenie to było obserwowane znaczenie częściej w próbie *TAILOR* i wykazano istotne róż-

nice wobec grupy kontrolnej (chemioterapii FOLFOX), wskazujące na zwiększone ryzyko wystąpienia neutropenii w grupie otrzymującej cetuksymab i chemioterapię FOLFOX, czego nie obserwowano w badaniu *OPUS* (dane z innych badań i opracowań wtórnych wskazują, że neutropenia jest raczej związana ze stosowaną chemioterapią, a nie leczeniem biologicznym – autorzy badania *TAILOR* wskazywali na możliwość odmiennego profilu bezpieczeństwa w populacji chińskiej, nie przedstawiono jednak szczegółowej dyskusji przyczyn takiego stanu rzeczy); ponieważ populacja badania *TAILOR* była liczniejsza niż populacja badania *OPUS*, wynik metaanalizy w dużej mierze był zdeterminowany wynikami badania *TAILOR*;

- ogółem populacje oceniane w uwzględnionych badaniach z randomizacją (*OPUS*, *TAILOR*, *PRIME*) były zgodne z populacją docelową, ale tylko próba *TAILOR* uwzględniała w kryteriach włączenia chorych z brakiem mutacji genów KRAS/NRAS (wykluczenie mutacji w 2, 3 lub 4 kodonie) – w próbach *OPUS* oraz *PRIME* przedstawiono jednak wyniki w podgrupach obejmujących takich pacjentów; wyniki w populacji RAS/BRAFwt dotyczyły podgrupy ocenianych pacjentów w każdym z tych trzech badań;
- w próbach *OPUS* oraz *PRIME* dopuszczono udział chorych ze stopniem sprawności 2 według klasyfikacji ECOG, ale odsetek takich chorych w populacji RASwt był niski i zbliżony w obu badaniach (około 6%);
- większość przyjętych kryteriów włączenia została również spełniona w badaniach bez randomizacji *Degirmencioglu 2019* oraz *Köstek 2019*, choć obserwowano pewne odstępstwa: populacja badania *Degirmencioglu 2019* została opisana jako KRASwt, nie podano jednak szczegółowej definicji, z kolei w drugim badaniu, *Köstek 2019*, uwzględniono pacjentów z genem RAS typu dzikiego, ale nie testowano obecności mutacji w 4 eksonie genów KRAS/NRAS; w badaniach nie podano informacji odnośnie wymogu mierzalności zmian nowotworowych;
- wyniki odnośnie PFS oraz OS w badaniu *Degirmencioglu 2019* przedstawiono odmiennie niż w innych badaniach, co utrudnia odniesienie tych wyników do pozostałych prób – zamiast standardowo prezentowanych median, zaprezentowano średnie czasy PFS oraz OS, przy czym PFS zostało zdefiniowane jedynie w oparciu o zdarzenia progresji, a nie standardowo o zdarzenia progresji oraz zgonu, co dodatkowo utrudnia odniesienie tych wyników do innych prób;
- porównanie pośrednie dla oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie udało się jedynie przeprowadzić wśród chorych z brakiem mutacji genu RAS – nie odnaleziono wyników dla tego punktu końcowego w podgrupie chorych bez mutacji genów RAS oraz BRAF.

15 Wnioski końcowe

Cetuksymab stosowany w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, w populacji chorych bez mutacji genów RAS oraz BRAF. Jego skuteczność kliniczna nie odbiega od innych schematów dostępnych dla pacjentów w polskich warunkach w ramach obowiązującego programu lekowego, takich jak PAN+FOLFOX, stanowiącego główny komparator dla ocenianego schematu, a także wobec CET+FOLFIRI. Obserwowany profil bezpieczeństwa zasadniczo nie odbiegał od profilu inhibitorów EGFR skojarzonych z chemioterapią i był podobny do schematu PAN+FOLFOX, z charakterystycznymi dla tej grupy leków zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze skórą (wysypka, zmiany trądzikopodobne itd.), natomiast obserwowane zdarzenia niepożądane hematologiczne (np. neutropenia) należy uznać za związane ze skojarzoną chemioterapią.

Możliwość dowolnego kojarzenia cetuksymabu ze schematem chemioterapii (FOLFOX lub FOLFIRI) w programie lekowym leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z brakiem mutacji w genach RAS oraz BRAF jest poparte dowodami klinicznymi i znajduje odzwierciedlenie w obowiązujących wytycznych klinicznych. Uwzględnienie takiej możliwości uprości dostęp do optymalnych schematów leczenia w ramach terapii spersonalizowanej dla danego chorego.

16 Załączniki

16.1 Ekspozycja na stosowaną terapię w badaniach OPUS i TAILOR

Tabela 1. Ekspozycja na stosowaną terapię w badaniach *OPUS* i *TAILOR*.

Kategoria	<i>OPUS</i> , KRASwt N = 179^^		<i>OPUS</i> , KRAS/BRAFwt N = 164^^		<i>TAILOR</i> , RASwt ¹ N = 393	
	CET+FOLFOX-4 N = 82	FOLFOX-4, N = 97	CET+FOLFOX-4 N = 72	FOLFOX-4, N = 92	CET+FOLFOX-4 N = 194	FOLFOX-4, N = 199
Mediana czasu trwania leczenia (IQR) [tyg.]						
cetuksymab	25 (19-45)	-	25 (19-44)	-	bd.	bd.
oksaliplatyna	24 (16-32)	24 (16-29)	24 (17-33)	24 (17-29)	bd.	bd.
5-FU	24 (17-41)	24 (16-32)	24 (17-40)	24 (17-33)	bd.	bd.
Mediana liczby cykli (zakres)^						
cetuksymab	bd.	bd.	bd.	bd.	27 (1-186)	-
oksaliplatyna	bd.	bd.	bd.	bd.	11 (1-47)	8 (1-28)
5-FU	bd.	bd.	bd.	bd.	12 (1-47)	8 (1-49)
Mediana dawki skumulowanej (IQR) [mg/m²]						
cetuksymab	6123 (4165-9181)	-	6144 (4247-9401)	-	8240,4 (bd.)	-
oksaliplatyna	850 (596-1104)	879 (564-1095)	908 (627-1171)	897 (606-1098)	912,2 (bd.)	743,6 (bd.)
5-FU	21104 (13936-32715)	20779 (13606-27932)	21104 (13949-32806)	21823 (14218-28054)	23248,6 (bd.)	18571,0 (bd.)
Względna intensywność dawki cetuksymabu, n (%)						
<60%	2 (2%)	-	1 (1%)	-	5 (2,6%)	-
60%<80%	15 (18%)	-	10 (14%)	-	32 (16,5%)	-
80%<90%	23 (28%)	-	22 (31%)	-	46 (23,7%)	-

Erbix® (cetuksymab)

w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego

Kategoria	OPUS, KRASwt N = 179^^		OPUS, KRAS/BRAFwt N = 164^^		TAILOR, RASwt ¹ N = 393	
	CET+FOLFOX-4 N = 82	FOLFOX-4, N = 97	CET+FOLFOX-4 N = 72	FOLFOX-4, N = 92	CET+FOLFOX-4 N = 194	FOLFOX-4, N = 199
≥90%	42 (51%)	-	39 (54%)	-	106 (54,6%)	-
bd.	0 (%)	-	0 (%)	-	5 (2,6%)	-
Względna intensywność dawki oksaliplatyny, n (%)						
<60%	2 (2%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	13 (6,7%)	10 (5,0%)
60%<-80%	21 (26%)	16 (16%)	18 (25%)	14 (15%)	59 (30,4%)	54 (27,1%)
80%<-90%	31 (38%)	33 (34%)	29 (40%)	33 (36%)	76 (39,2%)	68 (34,2%)
≥90%	28 (34%)	47 (48%)	25 (35%)	44 (48%)	46 (23,7%)	67 (33,7%)
bd.	0 (%)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	0 (%)
Względna intensywność dawki oksaliplatyny, n (%)						
<60%	4 (5%)	4 (4%)	2 (3%)	4 (4%)	23 (11,9%)	12 (6,0%)
60%<-80%	21 (26%)	23 (24%)	18 (25%)	21 (23%)	84 (43,3%)	68 (34,2%)
80%<-90%	29 (35%)	27 (28%)	25 (35%)	27 (29%)	42 (21,6%)	50 (25,1%)
≥90%	28 (34%)	43 (44%)	27 (38%)	40 (44%)	45 (23,2%)	69 (34,7%)
bd.	0 (%)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	0 (%)
Terapia wdrożona po analizowanym leczeniu, n (%)^^						
terapię ukierunkowane na EGFR	8 (10%)	17 (18%)	5 (7%)	16 (17%)	bd.	bd.
terapię ukierunkowane na VEGF	13 (16%)	18 (19%)	11 (15%)	17 (18%)	bd.	bd.

Kategoria	OPUS, KRASwt N = 179^^		OPUS, KRAS/BRAFwt N = 164^^		TAILOR, RASwt ¹ N = 393	
	CET+FOLFOX-4 N = 82	FOLFOX-4, N = 97	CET+FOLFOX-4 N = 72	FOLFOX-4, N = 92	CET+FOLFOX-4 N = 194	FOLFOX-4, N = 199
cetuksymab	8 (10%)	16 (16%)	5 (7%)	15 (16%)	bd.	bd.
bewacyzumab	13 (16%)	18 (19%)	11 (15%)	17 (18%)	bd.	bd.
irynotekan	37 (45%)	47 (48%)	32 (44%)	45 (49%)	bd.	bd.
oksaliplatyna	15 (18%)	9 (9%)	12 (17%)	9 (10%)	bd.	bd.
kapecytabina	22 (27%)	20 (21%)	20 (28%)	20 (22%)	bd.	bd.
5-FU/FA	34 (41%)	43 (44%)	29 (40%)	41 (45%)	bd.	bd.
inne	14 (17%)	13 (13%)	12 (17%)	13 (14%)	bd.	bd.

[^] 4 dawki 5-FU na 2 tygodnie były traktowane jako 1 dawka całkowita co 2 tygodnie;

^{^^} chorzy mogli otrzymać więcej niż 1 terapię.

16.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

16.2.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias

Narzędzie „*risk of bias*” Cochrane Collaboration służy do oceny błędu systematycznego (*bias*) związanego z uchybieniami protokołu badania klinicznego z randomizacją i jest wykonywana według 7 pytań odnoszących się do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego związanego z: doбором próby (*selection bias*) (2 pytania), znajomością stosowanej interwencji (*performance bias*) (1 pytanie), oceną punktów końcowych (*detection bias*) (1 pytanie), utratą pacjentów (*attrition bias*) (1 pytanie), selektywnym raportowaniem wyników (*reporting bias*) (1 pytanie) i innymi czynnikami (*other bias*) (1 pytanie). Każdemu z pytań przyporządkowana zostaje kategoria niskiego (*low risk*) lub wysokiego ryzyka (*high risk*), lub braku możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego (*unclear risk*), wraz z uzasadnieniem oceny (Higgins 2017).

Tabela 87. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
Błąd systematyczny doboru próby (<i>selection bias</i>)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę randomizacji?				
Czy metoda randomizacji została odpowiednio ukryta?				
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (<i>performance bias</i>)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę zaślepienia pacjentów i personelu medycznego? [^]				
Błąd systematyczny oceny punktów końcowych (<i>detection bias</i>)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę zaślepienia osób zbierających i oceniających dane? [^]				
Błąd systematyczny z utraty (<i>attrition bias</i>)				
Czy stwierdzono brak wpływu utraty chorych na szacowany efekt interwencji? [^]				
Błąd systematyczny selektywnego raportowania (<i>reporting bias</i>)				
Czy opis wyników był zgodny z założeniami protokołu badania?				
Błąd systematyczny związany z innymi czynnikami				

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
<i>(other bias)</i>				

Czy stwierdzono brak innych źródeł błędu systematycznego?

[^] ocenę należy wykonać dla każdego głównego punktu końcowego lub grupy punktów końcowych.

16.2.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 88. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

16.2.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Tabela 89. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wielośrodkowe?

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)

2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

16.2.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 90. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*
- w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*
- wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
- brak opisu

2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*
- dobrani w inny sposób
- brak opisu

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad*
- spontaniczne raportowanie
- brak opisu

4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- tak*
- nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
- łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
- spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
- nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- tak*
- niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*

-
- odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraczonych z badania
 - nie podano
-

Tabela 91. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie*
- brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

16.2.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany mi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),

- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 92. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniły komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
			Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\%$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\%$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	RCTs	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informa-

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>		cię o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			RCTs
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność ;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznany za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),

- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwi autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

16.3 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Huxley 2017	
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]	SPEŁNIONE
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]	SPEŁNIONE
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]	NIE SPEŁNIONE
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]	SPEŁNIONE
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]	SPEŁNIONE
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]	SPEŁNIONE
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]	SPEŁNIONE (w tekście przedstawiono badania które zostały wyłączone z uzasadnieniem)
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]	SPEŁNIONE
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby [pyt. 9]	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONE
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]	SPEŁNIONE
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]	SPEŁNIONE
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]	SPEŁNIONE
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]	SPEŁNIONE
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]	SPEŁNIONE

Huxley 2017

Ocena RoB publikacji (z ang. *Publication Bias*) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]

NIE SPEŁNIONE (brak tabel i wykresów)

Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]

SPEŁNIONE (brak konfliktu interesów)

16.4 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

CET+FOLFOX vs FOLFOX	
Bokemeyer 2009 (OPUS)	Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. <i>Journal of clinical oncology</i> 2009; 27(5):663-671
Bokemeyer 2011 (OPUS)	Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zubel A, Celik I, Schlichting M, Koralewski P. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The OPUS study. <i>Ann Oncol</i> 2011; 22(7):1535-1546
Bokemeyer 2015 (OPUS)	Bokemeyer C, Kohne CH, Ciardiello F, Lenz HJ, Heinemann V, Klinkhardt U, Beier F, Duecker K, van Krieken JH, Tejpar S. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. <i>Eur J Cancer</i> 2015; 51(10):1243-1252
Qin 2018 (TAILOR)	Qin S, Li J, Wang L, Xu J, Cheng Y, Bai Y, Li W, Xu N, Lin L-Z, Wu Q, et al. Efficacy and tolerability of first-line cetuximab plus leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the open-label, randomized, phase III TAILOR trial. <i>Journal of clinical oncology</i> 2018; 36(30):3031-3039
Qin 2018a (TAILOR, doniesienie konferencyjne)	Qin S, Guo W, Xu J-M, Li Q, Cheng Y, Liu TS, Chen J, Chen W-F, Li J. Final overall survival (OS) analysis of first-line (1L) FOLFOX-4 ± cetuximab (cet) in patients (pts) with RAS wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC) in the phase 3 TAILOR trial. <i>JCO</i> . 2018;36(15_suppl):3521-3521. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3521.
PAN+FOLFOX vs FOLFOX	
Douillard 2010 (PRIME)	Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. <i>Journal of clinical oncology</i> 2010; 28(31):4697-4705
Douillard 2013 (PRIME)	Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. <i>New England journal of medicine</i> 2013; 369(11):1023-1034
Douillard 2014 (PRIME)	Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. <i>Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology</i> 2014; 25(7):1346-1355
Douillard 2015 (PRIME)	Douillard JY, Siena S, Peeters M, Koukakis R, Terwey JH, Tabernero J. Impact of early tumour shrinkage and resection on outcomes in patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. <i>Eur J Cancer</i> 2015; 51(10):1231-1242
Oliner 2013 (PRIME, doniesienie konferencyjne)	Oliner KS, Douillard J-Y, Siena S, Tabernero J, Burkes RL, Barugel ME, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocáková I, Ruff P, Blasinska-Morawiec M, Smakal M, Williams RT, Rong A, Wizezorek JS, Sidhu R, Patterson SD. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in the phase III PRIME study of panitumumab (pmab) plus FOLFOX versus FOLFOX as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC). <i>JCO</i> . 2013;31(15_suppl):3511-3511. doi:10.1200/jco.2013.31.15_suppl.3511.

Pozostałe uwzględnione badania

Ocvirk 2010 (CECOG)	Ocvirk J, Brodowicz T, Wrba F, Ciuleanu TE, Kurteva G, Beslija S, Koza I, Pápai Z, Messinger D, Yilmaz U, et al. Cetuximab plus FOLFOX6 or FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: CECOG trial. World journal of gastroenterology 2010; 16(25):3133-3143
Folprecht 2010 (CE-LIM)	Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, Raab HR, Weitz J, Lordick F, Hartmann JT, Stoehmacher-Williams J, Lang H, Trarbach T, Liersch T, Ockert D, Jaeger D, Steger U, Suedhoff T, Rentsch A, Kohne CH. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). Ann Oncol 2014; 25(5):1018-1025.
Folprecht 2014 (CE-LIM)	Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoehmacher J, Weitz J, Konopke R, Stroszczyński C, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Kohne CH. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2010; 11(1):38-47.
Degirmencioglu 2019	Degirmencioglu S, Tanriverdi O, Menekse S, Dogan M, Hacıoglu B, Oktay E, Erdem D, Arpacı E, Uluc BO, Turhal S, Yılmaz M, Pilancı KN, Sakin A, Araz M, Cokmert S, Ozdemir O, Sen E, Nayir E. A retrospective analysis on first-line bevacizumab, cetuximab, and panitumumab-containing regimens in patients with RAS-wild metastatic colorectal cancer: A Collaborative Study by Turkish Oncology Group (TOG). J BUON 2019; 24(1):136-142
Köstek 2019	Kostek O, Demircan N C, Gokyer A, Kucukarda A, Sunal B S, Hacıoglu M B, Eslame H, Solak S, Yılmaz E, Uzunoglu S, Tuncbilek N, Cicin I, Erdogan B. Skeletal muscle loss during anti-EGFR combined chemotherapy regimens predicts poor prognosis in patients with RAS wild metastatic colorectal cancer. Clin Transl Oncol 2019; 21(11):1510-1517

16.5 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Aranda E, Garcia Alfonso P, Benavides M, Sanchez Ruiz A, Guillen-Ponce C, Safont MJ, Alcaide J, Gomez A, Lopez R, Manzano JL, et al. First-line mFOLFOX plus cetuximab followed by mFOLFOX plus cetuximab or single-agent cetuximab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: phase II randomised MACRO2 TTD study. European journal of cancer 2018; (no pagination)	Nieodpowiedni komparator - w badaniu porównano monoterapię cetuksymabem oraz terapię skojarzoną CET+FOLFOX, po wstępnym leczeniu (8 cykli) terapię CET+FOLFOX
Benavides M, Diaz-Rubio E, Carrato A, Abad A, Guillen C, Garcia-Alfonso P, Gil S, Cano M T, Safont M J, Gravalos C, Manzano J L, Sanchez A, Alcaide J, Lopez R, Massuti B, Sastre J, Martinez E, Escudero P, Mendez M, Aranda E. Tumour location and efficacy of first-line EGFR inhibitors in KRAS/RAS wild-type metastatic colorectal cancer: retrospective analyses of two phase II randomised Spanish TTD trials. ESMO Open 2019; 4(6):e000599	Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano połączoną grupę otrzymującą leczenie FOLFOX/FOLFIRI w skojarzeniu z cetuksymabem/panitumumabem, bez wyróżnienia poszczególnych skojarzeń tych leków - nie przedstawiono wyników dla porównania cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią FOLFOX z panitumumabem skojarzonym z chemioterapią FOLFOX
Bennett L, Zhao Z, Barber B, Zhou X, Peeters M, Zhang J, Xu F, Wiezorek J, Douillard JY. Health-related quality of life in patients with metastatic colorectal cancer treated with panitumumab in first- or second-line treatment. Br J Cancer 2011; 105(10):1495-1502	Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza jakości życia na podstawie danych z kilku badań oceniających efektywność kliniczną panitumumabu (w tym próby PRIME) - w publikacji nie odnaleziono dodatkowych wyników, które można by wykorzystać w niniejszej analizie
Boeckx N, Koukakis R, de Beek KO, Rolfo C, Van Camp G, Siena S, Tabernero J, Douillard J-Y, André T, Peeters M. Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment	Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza wykorzystująca dane z badań PRIME oraz PEAK, w której oceniono wpływ umiejscowienia guza (prawy/lewy) na skuteczność

outcome in metastatic colorectal cancer: Results from two randomized first-line panitumumab studies. *Ann Oncol* 2017; 28(8):1862-1868

Bokemeyer C, Cutsem EV, Rougier P, Ciardiello F, Heeger S, Schlichting M, Celik I, Köhne C-H. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer* 2012; 48(10):1466-1475

Brodowicz T, Ciuleanu TE, Radosavljevic D, Shacham-Shmueli E, Vrbancic D, Plate S, Mrcic-Krmpotic Z, Dank M, Purkalne G, Messinger D, et al. FOLFOX4 plus cetuximab administered weekly or every second week in the first-line treatment of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a randomized phase II CECOG study. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology* 2013; 24(7):1769-1777

Carrato A, Abad A, Massuti B, Gravalos C, Escudero P, Longo-Munoz F, Manzano JL, Gomez A, Safont MJ, Gallego J, Garcia-Paredes B, Pericay C, Duenas R, Rivera F, Losa F, Valladares-Ayerbes M, Gonzalez E, Aranda E. First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: A randomised, phase II trial (PLANET-TTD). *Eur J Cancer* 2017; 81:191-202

Dogan E, Bozkurt O, Sakalar T, Derin S, Inanc M, Ozkan M. Impact of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio on antiEGFR and bevacizumab efficacy in metastatic colorectal cancer. *Journal of BUON* 2019; 24(5):1861-1869

Dote S, Itakura S, Kamei K, Hira D, Noda S, Kobayashi Y, Terada T. Oral mucositis associated with anti-EGFR therapy in colorectal cancer: single institutional retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2018; 18(1):957

Douillard JY, Zemelka T, Fountzilias G, Barone C, Schlichting M, Heighway J, Eggleton SP, Srimuninnimit V. FOLFOX4 with cetuximab vs. UFOX with cetuximab as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: The randomized phase II FUTURE study. *Clin Colorectal Cancer* 2014; 13(1):14-26.e1

Fujii H, Iihara H, Suzuki A, Kobayashi R, Matsuhashi N, Takahashi T, Yoshida K, Itoh Y. Hypomagnesemia is a reliable predictor for efficacy of anti-EGFR monoclonal antibody used in combination with first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 77(6):1209-1215

Grassadonia A, Di Marino P, Ficorella C, Cortellini A, Cannita K, Parisi A, Gamucci T, Zoratto F, Vici P, Barba M, Porreca E, Neri M, Veronese A, Natoli C, De Tursi M, Tinari N. Impact of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colon cancer treated with first-line chemotherapy plus anti-EGFR or anti-VEGF monoclonal antibodies: A retrospective multicenter study. *Journal of Cancer* 2019; 10(24):5926-5934

panitumumabu - analiza w podgrupie wyróżnionej względem położenia guza nie była przedmiotem niniejszej analizy

Brak poszukiwanych punktów końcowych - połączona analiza danych dla poszczególnych pacjentów z badań OPUS oraz CRYSTAL - w publikacji nie przedstawiono dodatkowych informacji (nie przedstawionych we włączonych do analizy publikacjach dotyczących badania OPUS), które mogły zostać wykorzystane w obliczeniach

Nieodpowiedni komparator - w badaniu porównano dwa schematy leczenia oparte na cetuksymabie i chemioterapii FOLFOX (różna częstość podana cetuksymabu), więc nie można było wykorzystać tego badania w porównaniu pośrednim z panitumumabem.

Nieodpowiedni komparator - w badaniu porównano terapię PAN+FOLFOX z terapią PAN+FOLFIRI, więc nie można było wykorzystać tego badania w porównaniu pośrednim z cetuksymabem (brak wspólnego komparatora w postaci terapii PAN+FOLFIRI).

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu wyróżniono grupę terapii EGFR, która obejmowała leczenie cetuksymabem lub panitumumabem, i taka połączona grupa była porównywana z grupą otrzymującą bewacyzumab; nie przedstawiono wyników porównania cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią FOLFOX z panitumumabem skojarzonym z chemioterapią FOLFOX

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniono pacjentów otrzymujących różne chemioterapie skojarzone z cetuksymabem w porównaniu do pacjentów otrzymujących różne terapie w skojarzeniu z panitumumabem - nie wyróżniono porównania CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX

Nieodpowiedni komparator - w badaniu porównano terapię CET+FOLFOX z terapią CET+UFOX, więc nie można było wykorzystać tego badania w porównaniu pośrednim z cetuksymabem (brak wspólnego komparatora w postaci terapii CET+UFOX).

Nieodpowiednia interwencja - publikacja przedstawia ocenę ryzyka pojawienia się hipomagnezemu u chorych leczonych anty-EGFR (w tym cetuksymabem i panitumumabem) w skojarzeniu z chemioterapią (FOLFOX lub FOLFIRI) - brak osobnych wyników dla porównania CET+FOLFOX vs PAN+FOLFIRI

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu wyróżniono grupę terapii EGFR, która obejmowała leczenie cetuksymabem lub panitumumabem, i taka połączona grupa była porównywana z grupą otrzymującą bewacyzumab; nie przedstawiono wyników porównania cetuksymabu skojarzonego z chemioterapią FOLFOX z panitumumabem skojarzonym z chemioterapią FOLFOX

- Kaczirek K, Ciuleanu TE, Vrbanec D, Marton E, Messinger D, Liegl-Atzwanger B, Wrba F, Knittelfelder R, Lindner E, Zielinski CC, et al. FOLFOX4 Plus Cetuximab for Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer According to Tumor RAS and BRAF Mutation Status: updated Analysis of the CECOG/CORE 1.2.002 Study. *Clinical colorectal cancer* 2015; 14(2):91-98
- Kotake M, Aoyama T, Munemoto Y, Doden K, Kataoka M, Kobayashi K, Nishimura G, Fujita H, Nakamura K, Takehara A, et al. Multicenter phase II study of infusional 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin, and oxaliplatin, plus biweekly cetuximab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (CELINE trial). *Oncology letters* 2017; 13(2):747-753
- Koukakis R, Gatta F, Hechmati G, Siena S. Skin toxicity and quality of life during treatment with panitumumab for RAS wild-type metastatic colorectal carcinoma: results from three randomised clinical trials. *Qual Life Res* 2016; 25(10):2645-2656
- Peeters M, Douillard JY, Van Cutsem E, Siena S, Zhang K, Williams R, Wiezorek J. Mutant KRAS codon 12 and 13 alleles in patients with metastatic colorectal cancer: assessment as prognostic and predictive biomarkers of response to panitumumab. *J Clin Oncol* 2013; 31(6):759-765
- Peeters M, Forget F, Karthaus M, Valladares-Ayerbes M, Zaniboni A, Demonty G, Guan X, Rivera F. Exploratory pooled analysis evaluating the effect of sequence of biological therapies on overall survival in patients with RAS wild-type metastatic colorectal carcinoma. *ESMO Open* 2018; 3(2)
- Peeters M, Price T, Taieb J, Geissler M, Rivera F, Canon JL, Pentheroudakis G, Koukakis R, Burdon P, Siena S. Relationships between tumour response and primary tumour location, and predictors of long-term survival, in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer receiving first-line panitumumab therapy: retrospective analyses of the PRIME and PEAK clinical trials. *Br J Cancer* 2018; 119(3):303-312
- Piessevaux H, Buyse M, Schlichting M, Van Cutsem E, Bokemeyer C, Heeger S, Tejpar S. Use of early tumor shrinkage to predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2013; 31(30):3764-3775
- Pinto C, Di Fabio F, Rosati G, Lolli IR, Ruggeri EM, Ciuffreda L, Ferrari D, Lo Re G, Rosti G, Tralongo P, et al. Observational study on quality of life, safety, and effectiveness of first-line cetuximab plus chemotherapy in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer patients: the ObservEr Study. *Cancer medicine* 2016; 5(11):3272-3281
- Nieodpowiedni komparator - w badaniu porównano dwa schematy leczenia oparte na cetuksymabie i chemioterapii FOLFOX (różna częstość podana cetuksymabu), więc nie można było wykorzystać tego badania w porównaniu pośrednim z panitumumabem; dodatkowa publikacja do badania CECOG przedstawiająca analizę według statusu RAS/BRAF
- Nieodpowiedni rodzaj badania - próba bez grupy kontrolnej, w której oceniono jedynie terapię cetuksymabem skojarzonym z chemioterapią FOLFOX
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji przedstawiono analizę toksyczności skórnej oraz jakości życia u chorych leczonych panitumumabem, na podstawie 3 pierwotnych badań klinicznych (w tym próby PRIME) - nie odnaleziono danych, które mogły zostać wykorzystane w prowadzonej analizie
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja prezentuje wyniki oceny efektywności panitumumabu skojarzonego z chemioterapią w podziale na chorych z mutacjami w poszczególnych allelach genu KRAS - przedstawiono wyniki badania PRIME, jednak nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji które mogłyby zostać wykorzystane w niniejszej analizie
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja ocenia wpływ kolejności stosowania określonych schematów leczenia (anty-VEGF po anty-EGFR i na odwrót) na efektywność terapii, oceniano leczenie 1 oraz 2 linii, w ocenie uwzględniono badanie PRIME jednak nie przedstawiono żadnych dodatkowych (nie przedstawionych w publikacjach dla tego badania) danych które mogły zostać wykorzystane w analizie
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - retrospektywna analiza danych z dwóch badań klinicznych (PRIME oraz PEAK), w której oceniono związek pomiędzy odpowiedzią na terapię panitumumabem, a umiejscowieniem guza pierwotnego - nie odnaleziono dodatkowych danych do badania PRIME, które mogłyby zostać wykorzystane w prowadzonych obliczeniach
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu przedstawiono dodatkową analizę wpływu wczesnego zmniejszenia rozmiarów guza na długoterminowe wyniki terapii mCRC; w obliczeniach wykorzystano dane z badań OPUS oraz CRYSTAL - nie znaleziono dodatkowych wyników badania OPUS, które mogły zostać użyte w prowadzonej analizie
- Nieodpowiedni rodzaj badania - próba bez grupy kontrolnej, w której oceniono jedynie terapię cetuksymabem skojarzonym z chemioterapią; pacjenci otrzymywali różne chemioterapie oraz oceniano leczenie pierwszej oraz drugiej linii

Siena S, Rivera F, Taieb J, Peeters M, Prenen H, Koukakis R, Demonty G, Kohne CH. Survival Outcomes in Patients With RAS Wild Type Metastatic Colorectal Cancer Classified According to Kohne Prognostic Category and BRAF Mutation Status. Clin Colorectal Cancer 2018; 17(1):50-57.e8

Taieb J, Rivera F, Siena S, Karthaus M, Valladares-Ayerbes M, Gallego J, Geissler M, Koukakis R, Demonty G, Peeters M. Exploratory analyses assessing the impact of early tumour shrinkage and depth of response on survival outcomes in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer receiving treatment in three randomised panitumumab trials. J Cancer Res Clin Oncol 2018; 144(2):321-335

Wang F, Bai L, Liu T-S, Yu Y-Y, He M-M, Liu K-Y, Luo H-Y, Zhang D-S, Jin Y, Wang F-H, Wang Z-Q, Wang D-S, Qiu M-Z, Ren C, Li Y-H, Xu R-H. Right- and left-sided colorectal cancers respond differently to cetuximab. Chin J Cancer 2015; 34(9)

Wang J, Hechmati G, Dong J, Maglente GA, Barber B, Douillard JY. Q-TWiST analysis of panitumumab plus FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone in patients with previously untreated wild-type RAS metastatic colorectal cancer. Curr Med Res Opin 2016; 32(3):459-465

Wasan H, Meade AM, Adams R, Wilson R, Pugh C, Fisher D, Sydes B, Madi A, Sizer B, Lowdell C, et al. Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomised phase 2 trial. The Lancet Oncology 2014; 15(6):631-639

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja przedstawia ocenę przeżycia w podziale na grupy pacjentów wyróżnione względem kategorii prognozy leczenia według kryteriów Kohne; opisano wyniki dwóch badań dla panitumumabu (w tym próby PRIME), jednak nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji dla badania PRIME, które mogłyby zostać wykorzystane w prowadzonej analizie.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu przedstawiono dodatkową analizę wpływu wczesnego zmniejszenia rozmiarów guza na długoterminowe wyniki terapii mCRC; w obliczeniach wykorzystano dane z 3 badań dotyczących panitumumabu (w tym badania PRIME) - nie znaleziono dodatkowych wyników badania PRIME które mogły zostać użyte w prowadzonej analizie

Nieodpowiednia interwencja - publikacja przedstawia ocenę efektywności leczenia cetuksymabem skojarzonym z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii, w zależności od umiejscowienia guza (prawo lub lewostronny); nie przedstawiono osobnej oceny CET+FOLFOX vs FOLFOX

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza wykorzystująca dane z badania PRIME, w której modelowano przeżycie całkowite skorygowane o jakość życia, przy pomocy metody Q-TWiST

Nieodpowiedni komparator - w badaniu porównano dwa schematy leczenia oparte na cetuksymabie i chemioterapii FOLFOX (różna częstość podana cetuksymabu), więc nie można było wykorzystać tego badania w porównaniu pośrednim z panitumumabem

16.6 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

Huxley 2017

Huxley N, Crathorne L, Varley-Campbell J, Tikhonova I, Snowsill T, Briscoe S, Peters J, Bond M, Napier M, Hoyle M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (review of technology appraisal no. 176) and panitumumab (partial review of technology appraisal no. 240) for previously untreated metastatic colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2017; 21(38):1-294

16.7 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Amuamuta A, Seifu D. Anti-Epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer biotherapy: A systematic review. Acad J Cancer Res 2013; 6(1):21-28

Ciliberto D, Staropoli N, Caglioti F, Chiellino S, Ierardi A, Ingargiola R, Botta C, Arbitrio M, Corrale P, Tassone P, Tagliaferri P. The best strategy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer patients in first-line treatment: A classic and Bayesian meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w przeglądzie systematycznym oceniono efektywność cetuksymabu oraz panitumumabu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego, jednak nie przeprowadzonego żadnego porównania tych dwóch terapii (CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny oceniający różnice strategie stosowane w leczeniu raka jelita grubego bez mutacji w genach RAS – wykonano jedynie podsumowanie ocenianych interwencji (przy pomocy klasycznej oraz bayesowskiej metaanalizy), nie porównując ich między sobą (przedstawiono jedynie rankingi ocenianych schematów) - ocenie poddano skojarzenie cetuksymabu z

2018; 125:69-77

da Silva WC, de Araujo VE, Lima EMA, dos Santos JBR, Silva MRR, Almeida PHRF, de Assis Acurcio F, Godman B, Kurdi A, Cherchiglia ML, Andrade EIG. Comparative Effectiveness and Safety of Monoclonal Antibodies (Bevacizumab, Cetuximab, and Panitumumab) in Combination with Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs* 2018; 32(6)

Miroddi M, Sterrantino C, Simmonds M, Caridi L, Calapai G, Phillips RS, Stewart LA. Systematic review and meta-analysis of the risk of severe and life-threatening thromboembolism in cancer patients receiving anti-EGFR monoclonal antibodies (cetuximab or panitumumab). *Int J Cancer* 2016; 139(10):2370-2380

Petrelli F, Ardito R, Ghidini A, Zaniboni A, Ghidini M, Barni S, Tomasello G. Different Toxicity of Cetuximab and Panitumumab in Metastatic Colorectal Cancer Treatment: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncology (switzerland)* 2018; 94(4):191-199

Petrelli F, Borgonovo K, Barni S. The predictive role of skin rash with cetuximab and panitumumab in colorectal cancer patients: A systematic review and meta-analysis of published trials. *Targeted Oncol* 2013; 8(3):173-181

Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: A meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26(7):823-833

Pietrantonio F, Cremolini C, Petrelli F, Di Bartolomeo M, Loupakis F, Maggi C, Antoniotti C, de Braud F, Falcone A, Iacovelli R. First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 96(1):156-166

Ridouane Y, Lopes G, Ku G, Masud H, Haaland B. Targeted first-line therapies for advanced colorectal cancer: A Bayesian meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8(39):66458-66466

Song X, Long SR, Barber B, Kassed CA, Healey M, Jones C, Zhao Z. Systematic review on infusion reactions associated with chemotherapies and monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer. *Curr Clin Pharmacol* 2012; 7(1):56-65

Sun H, Li Y, Su Y, Wu X, Zhou X, Han J, Li J. Efficacy and safety of anti-EGFR monoclonal antibodies combined with different chemotherapy regimens in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *Journal of Evi-*

chemioterapią (FOLFOX lub FOLFIRI), bez wyróżniania schematów.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - autorzy przeglądu systematycznego zaplanowali porównanie bewacyzumabu, panitumumabu oraz cetuksymabu, jednak z powodu małej liczby badań dla cetuksymabu oraz panitumumabu ostatecznie przeprowadzono porównanie w kategoriach "schematy zawierające bewacyzumab" vs "schematy nie zawierające bewacyzumabu". Nie przedstawiono porównania CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający bezpieczeństwo wystąpienia poważnej i zagrażającej życiu choroby zakrzepowej podczas terapii cetuksymabem lub panitumumabem, jednak oceniano ogólnie ryzyko wystąpienia tych zdarzeń podczas terapii tymi lekami, bez porównania obu terapii (CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w opracowaniu przedstawiono metaanalizę bezpieczeństwa stosowania cetuksymabu oraz panitumumabu (porównanie obu leków), ale w obliczeniach wykorzystywano badania oceniające oba te leki w dowolnym skojarzeniu, niezależnie od linii leczenia; wyniki tego opracowania przytoczono w dyskusji niniejszego raportu

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający korelację pomiędzy skórными AEs a przeżyciem całkowitym na podstawie badań oceniających panitumumab oraz cetuksymab, ale nie przeprowadzono porównania obu tych terapii

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w przeglądzie systematycznym oceniono efektywność terapii CET i PAN u chorych na mCRC KRA-Swt, jednak nie przeprowadzonego porównania terapii CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w przeglądzie systematycznym oceniono efektywność zastosowania w I linii leczenia przeciwciał monoklonalnych anty-EGFR (CET i PAN) w skojarzeniu z CHT w porównaniu do CHT lub BEVA. Nie przedstawiono porównania CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w przeglądzie systematycznym oceniono leczenie celowane stosowane w I linii zaawansowanego CRC. Porównywano anty-EGFR z leczeniem anty-VEGF w skojarzeniu z FOLFOX z FOLFIRI. Nie przedstawiono porównania CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniał reakcje związane z wlewem (chemioterapia, przeciwciała monoklonalne) w ramach terapii przerzutowego raka jelita grubego, jednak nie porównano ze sobą ryzyka ich wystąpienia w przypadku schematów CET+FOLFOX oraz PAN+FOLFOX

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w przeglądzie systematycznym przeprowadzono ogólnie metaanalizę danych dla leków anty EGFR w porównaniu do kontroli - nie wyszczególniono porównania skojarzenia cetuksymabu z chemioterapią FOLFOX z panitumumabem skojarzo-

dence-Based Medicine 2019; 12(4):300-312

Zhou S-w, Huang Y-y, Wei Y, Jiang Z-m, Zhang Y-d, Yang Q, Xie D-r. No Survival Benefit from Adding Cetuximab or Panitumumab to Oxaliplatin-Based Chemotherapy in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer in KRAS Wild Type Patients: A Meta-Analysis. PLoS ONE 2012; 7(11)

nym z chemioterapią FOLFOX

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w przeglądzie systematycznym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo dodania CET lub PAN do chemioterapii w schemacie opartym na oksaliplatynie w I linii leczenia chorych na mCRC KRASwt. Nie przedstawiono porównania CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX

16.8 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 22 stycznia 2020 roku.

Tabela 93. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	cetuximab[all]	7056
2	colorectal cancer[all]	236137
3	colorectal[all] OR colon[all] OR rectal[all]	414687
4	cancer[all] OR carcinoma[all]	4065518
5	metastatic[all] OR advanced[all]	1553736
6	#3 AND #4	267883
7	#2 OR #6	289166
8	#5 AND #7	65479
9	FOLFOX[all]	2765
10	oxaliplatin[all]	11240
11	#9 OR #10	12464
12	panitumumab[all]	1722
13	#1 AND #12 AND #8 AND #11	195
14	randomized controlled trial[pt]	499044
15	random allocation[mh]	101891
16	random*[tiab]	1101448
17	controlled[tiab]	749089
18	#14 OR #15 OR #16 OR #17	1698285
19	#1 AND #8 AND #11 AND #18	185
20	#12 AND #8 AND #11 AND #18	82
21	#13 OR #19 OR #20	392

Tabela 94. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'cetuximab'/exp AND [embase]/lim	26581
2	'colorectal cancer'/exp AND [embase]/lim	170571
3	(colorectal OR colon OR rectal) AND [embase]/lim	596461
4	(cancer OR carcinoma) AND [embase]/lim	3798691

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
5	(metastatic OR advanced) AND [embase]/lim	987272
6	#3 AND #4	377485
7	#2 OR #6	377741
8	#5 AND #7	80052
9	folfox AND [embase]/lim	4350
10	oxaliplatin AND [embase]/lim	38133
11	#9 OR #10	39717
12	'panitumumab'/exp AND [embase]/lim	7715
13	#1 AND #8 AND #11 AND #12	1579
14	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	467467
15	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1248265
16	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	801430
17	randomization:de AND [embase]/lim	55434
18	#14 OR #15 OR #16 OR #17	1746700
19	#1 AND #8 AND #11 AND #18	741
20	#8 AND #11 AND #12 AND #18	422
21	#13 OR #19 OR #20	2200

Tabela 95. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	cetuximab	2188
2	[mh "colorectal cancer"]	7436
3	colorectal OR colon OR rectal	37855
4	cancer OR carcinoma	186768
5	metastatic OR advanced	73352
6	#3 AND #4	22114
7	#2 OR #6	22935
8	#5 AND #7	7844
9	folfox	1111
10	oxaliplatin	4199
11	#9 OR #10	4673
12	panitumumab	675
13	#1 AND #8 AND #11	447
14	#12 AND #8 AND #11	246

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
15	#13 OR #14	591

16.9 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

16.9.1 Badania RCT oceniające cetuksymab

Tabela 96. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *OPUS*.

Metodyka			
<p><i>OPUS</i> (publikacje: <i>Bokemeyer 2009</i>, <i>Bokemeyer 2011</i>, <i>Bokemeyer 2015</i>), NCT00125034</p>			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie II fazy z randomizacją, bez zaślepienia		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3 (R2, B0, W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	79 (w tym 8 ośrodków w Polsce)	Sponsor	Merck KGaA
Okres obserwacji	W publikacji <i>Bokemeyer 2009</i> podano, że datą odcięcia dla głównego punktu końcowego był 4 sierpnia 2006 r. (data wynikająca z wyboru 20 tygodniu od momentu randomizacji ostatniego pacjenta, żeby wszyscy pacjenci mieli co najmniej 8-tygodniowy okres obserwacji), a dla pozostałych punktów końcowych 1 marca 2007 r. Z kolei w publikacji <i>Bokemeyer 2011</i> i <i>Bokemeyer 2015</i> opisywano dane z datą odcięcia danych 30 listopada 2008 r.		
Oszacowanie wielkości próby	Zakładając różnicę w odsetkach najlepszej potwierdzonej odpowiedzi obiektywnej między porównywanymi terapiami na poziomie co najmniej 20 punktów procentowych (na przykład około 70% dla CET+FOLFOX i 50% dla FOLFOX dla chorych o stopniu sprawności od 0 do 1 w skali ECOG oraz analogicznie 66% dla CET+FOLFOX i 45% dla FOLFOX dla pacjentów z 2 stopniem sprawności), iloraz szans (OR) metodą Cochran-Mantel-Haenszela bez względu na stratyfikację wynosi OR = 2,33. W Na tej podstawie oszacowano, że do wykrycia OR = 2.33 przy poziomie istotności $\alpha = 0,05$ z mocą statystyczną 90% potrzeba co najmniej 146 pacjentów w każdej z grup.		
Analiza statystyczna	Analiza skuteczności została wykonana w populacji mITT, składającej się ze wszystkich pacjentów podanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianego leku; w tej samej populacji wykonano ocenę bezpieczeństwa. W analizach przyjęto poziom ufności $p = 0,05$. Dodatkowe analizy miały charakter eksploracyjny i nie uwzględniały dopasowania względem wielokrotnego testowania hipotez		
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe:		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ORR w ocenie niezależnej komisji weryfikacyjnej (IRC, z ang. <i>independent review committee</i>). 		
Punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe:		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Odsetek resekcji z intencją wyleczenia ▪ Czas trwania odpowiedzi (DOR) ▪ Wskaźnik kontroli choroby (ORR + choroba stabilna) ▪ PFS ▪ OS ▪ Bezpieczeństwo 		
	Interwencja i komparatory		
	Pacjenci zostali randomizowani w stosunku 1:1 do terapii cetuksymabem z FOLFOX-4 lub samym FOLFOX-4 .		
	Cetuksymab [CET]: w postaci wlewu w dawce początkowej 400 mg/m ² w ciągu 2 godzin, a następnie w dawce 250 mg/m ² w ciągu 1 godziny co tydzień.		
	FOLFOX-4: godzinę po otrzymaniu cetuksymabu – oksaliplatyna 1 dnia terapii 85 mg/m ² w postaci wlewu w ciągu 2 godzin, leukoworyna (LV) 200 mg/m ² we wlewie w ciągu 2 godzin i następnie fluorouracyl (FU) 400 mg/m ² w postaci dożylną dawki bolusowej, a później 600 mg/m ² we wlewie w ciągu 22 godzin ¹ w 1 i 2 dniu, w 14-dniowych cyklach.		

OPUS (publikacje: Bokemeyer 2009, Bokemeyer 2011, Bokemeyer 2015), NCT00125034

Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieoczekiwanej toksyczności. W przypadku wystąpienia nieoczekiwanej toksyczności lub nietolerancji FU/LV, oksaliplatyny bądź cetuksymabu, u pacjenta wstrzymywano terapię lekiem odpowiedzialnym za te zdarzenia, ale chory mógł kontynuować terapię pozostałymi lekami.

Populacja					
Główne kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Wiek \geq 18 lat Pierwsze wystąpienie (<i>first-occurrence</i>), histologicznie potwierdzonego, nieresekcyjnego przerzutowego raka jelita grubego z ekspresją receptora EGFR, z \geq 1 mierzalną radiologicznie zmianą patologiczną Przewidywana długość życia \geq 12 tygodni Stan sprawności według skali ECOG \leq 2 Prawidłowa czynność wątroby, nerek oraz szpiku kostnego 				
	<ul style="list-style-type: none"> Ciąża Stosowana wcześniej terapia anti-EGFR lub chemioterapia (wyłączając leczenie uzupełniające) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego Ciężka, niekontrolowana niewydolność wielonarządowa lub metaboliczna 				
Główne kryteria wykluczenia					
Charakterystyka populacji (mITT)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Stopień sprawności ECOG, n (%)	Lokalizacja guza pierwotnego	Wcześniejsza terapia	
Cetuksymab + FOLFOX	62 (24-82)	0: 65 (39%) 1: 89 (53%) 2: 15 (9%)	Okrężnica: 92 (54%) Odbytnica: 75 (44%) Okrężnica + odbytnica: 2 (1%)	Zabieg chirurgiczny: 137 (81%) Chemioterapia adjuwantowa: 21 (12%) Radioterapia: 18 (11%)	
FOLFOX	60 (30-82)	0: 75 (45%) 1: 76 (45%) 2: 17 (10%)	Okrężnica: 89 (53%) Odbytnica: 79 (47%) Okrężnica + odbytnica: 0 (0%)	Zabieg chirurgiczny: 152 (91%) Chemioterapia uzupełniająca: 36 (21%) Radioterapia: 23 (14%)	
Wyjściowe różnice między grupami	Wyjściowe charakterystyki pacjentów były dobrze zbalansowane między analizowanymi grupami.				
Przeływ chorych	Randomizacja	Populacja mITT	Populacja bezpieczeństwa	Przerwanie leczenia ogółem	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych
Cetuksymab + FOLFOX 4	170	169 (99,4%)	170 (100%)	144 (85,2%)	12 (7,1%)
FOLFOX-4	168	168 (100%)	168 (100%)	156 (92,9%)	26 (15,5%)
Ogółem	338	337 (99,7%)	338 (100%)	300 (88,8%)	38 (11,2%)

Wyniki

Analiza skuteczności (CET+FOLFOX vs FOLFOX)

mITT (169 vs 168 pacjentów, Bokemeyer 2009)

PFS:

- 3-miesięczny: 83% (95% CI: 78%; 89%) vs 85% (95% CI: 79%; 90%)
- 6 -miesięczny: 53% (95% CI: 45%; 61%) vs 59% (95% CI: 51%; 68%)
- 9 miesięcy: 34% (95% CI: 26%; 43%) vs 34% (95% CI: 26%; 43%)
- 12 miesięcy: 24% (95% CI: 15%; 33%) vs 12% (95% CI: 3%; 20%)

OPUS (publikacje: Bokemeyer 2009, Bokemeyer 2011, Bokemeyer 2015), NCT00125034

Mediana PFS [miesiące]: 7,2 (95% CI: 5,6; 7,7) vs 7,2 (95% CI: 6,0; 7,8); HR = 0,931 (95% CI: 0,705; 1,230), p = 0,6170

ORR: 46% (95% CI: 38%; 53%) vs 36% (95% CI: 2%; 44%); OR = 1,516 (95% CI: 0,975; 2,355), p = 0,064

DCR: 85% (95% CI: 79%; 90%) vs 81% (95% CI: 74%; 87%)

OS (Bokemeyer 2011):

- 3 miesiące: 91% (95% CI: 87%; 95%) vs 95% (95% CI: 92%; 98%)
- 6 miesięcy: 86% (95% CI: 80%; 91%) vs 90% (95% CI: 86%; 95%)
- 9 miesięcy: 69% (95% CI: 62%; 76%) vs 73% (95% CI: 66%; 80%)
- 12 miesięcy: 36% (95% CI: 28%; 43%) vs 35% (95% CI: 28%; 43%)

Mediana OS [miesiące]: 18,3 (95% CI: 14,8; 20,4) vs 18,0 (95% CI: 16,7; 21,8); HR = 1,015 (95% CI: 0,791; 1,303), p = 0,91

KRAS wt (61 vs 73 pacjentów, Bokemeyer 2009)

PFS:

- 3 miesiące: 93% (95% CI: 87%; 100%) vs 78% (95% CI: 69%; 8%)
- 6 miesięcy: 66% (95% CI: 53%; 79%) vs 54% (95% CI: 42%; 66%)
- 9 miesięcy: 47% (95% CI: 33%; 62%) vs 27% (95% CI: 15%; 39%)
- 12 miesięcy: 30% (95% CI: 10%; 49%) vs 13% (95% CI: 2%; 24%)

Mediana PFS [miesiące]: 7,7 (95% CI: 7,1; 12,0) vs 7,2 (95% CI: 5,6; 7,4); HR = 0,570 (95% CI: 0,358; 0,907), p = 0,0163

ORR: 61% (95% CI: 47%; 73%) vs 37% (95% CI: 26%; 49%); OR = 2,544 (95% CI: 1,238; 5,227), p = 0,011

DCR: 92% (95% CI: 82%; 97%) vs 78 (95% CI: 67%; 87%)

KRAS wt (82 vs 97 pacjentów, Bokemeyer 2011)

PFS:

- 3 miesiące: 91% (95% CI: 85%; 97%) vs 81% (95% CI: 73%; 89%)
- 6 miesięcy: 66% (95% CI: 54%; 77%) vs 55% (95% CI: 44%; 65%)
- 9 miesięcy: 49% (95% CI: 36%; 61%) vs 29% (95% CI: 18%; 40%)
- 12 miesięcy: 31% (95% CI: 14%; 48%) vs 11% (95% CI: 1%; 21%)

Mediana PFS [miesiące]: 8,3 (95% CI: 7,2; 12,0) vs 7,2 (95% CI: 5,6; 7,4); HR = 0,567 (95% CI: 0,375; 0,856), p = 0,0064

ORR: 57% (95% CI: 46%; 68%) vs 34% (95% CI: 25%; 44%); OR = 2,551 (95% CI: 1,380; 4,717) p = 0,0027

DCR: 87% (95% CI: 77%; 93%) vs 77% (95% CI: 68%; 85%)

OS:

- 3 miesiące: 95% (95% CI: 90%; 100%) vs 95% (95% CI: 90%; 99%)
- 6 miesięcy: 93% (95% CI: 87%; 98%) vs 88% (95% CI: 81%; 94%)
- 9 miesięcy: 77% (95% CI: 68%; 86%) vs 73% (95% CI: 64%; 82%)
- 12 miesięcy: 47% (95% CI: 36%; 58%) vs 33% (95% CI: 23%; 43%)

Mediana OS [miesiące]: 22,8 (95% CI: 19,3; 25,9) vs 18,5 (95% CI: 16,4; 22,6); HR = 0,855 (95% CI: 0,599; 1,219), p = 0,39

KRAS/BRAF wt (72 vs 92 pacjentów, Bokemeyer 2011)

PFS:

- 3 miesiące: 93% (95% CI: 87%; 99%) vs 83% (95% CI: 75%; 91%)
- 6 miesięcy: 65% (95% CI: 53%; 77%) vs 56% (95% CI: 45%; 67%)
- 9 miesięcy: 50% (95% CI: 36%; 64%) vs 30% (95% CI: 19%; 42%)
- 12 miesięcy: 36% (95% CI: 18%; 53%) vs 12% (95% CI: 2%; 23%)

Mediana PFS [miesiące]: 8,3 (95% CI: 7,3; 12,7) vs 7,2 (95% CI: 5,6; 7,4); HR = 0,556 (95% CI: 0,358; 0,864), p = 0,0083

ORR: 60% (95% CI: 48%; 71%) vs 36% (95% CI: 26%; 47%); OR = 2,649 (95% CI: 1,390; 5,048) p = 0,0029

DCR: 88% (95% CI: 78%; 94%) vs 80% (95% CI: 71%; 88%)

OS:

OPUS (publikacje: Bokemeyer 2009, Bokemeyer 2011, Bokemeyer 2015), NCT00125034

- 3 miesiące: 96% (95% CI: 91%; 100%) vs 97% (95% CI: 93%; 100%)
- 6 miesięcy: 93% (95% CI: 87%; 99%) vs 91% (95% CI: 85%; 97%)
- 9 miesięcy: 80% (95% CI: 70%; 89%) vs 77% (95% CI: 68%; 85%)
- 12 miesięcy: 46% (95% CI: 33%; 58%) vs 35% (95% CI: 25%; 45%)

Mediana OS [miesiące]: 22,8 (95% Ci: 19,3; 25,9) vs 19,5 (95% CI: 17,0; 23,8); HR = 0,894 (95% CI: 0,615; 1,301), p = 0,56

RAS wt (38 vs 49, Bokemeyer 2015)

Mediana PFS (miesiące): 12,0 (95% CI: 5,8; NO) vs 5,8 (95% CI: 4,7; 7,9); HR = 0,53 (95% CI: 0,27; 1,04), p = 0,0615

ORR: 58% (95% CI: 41%; 74%) vs 29% (95% CI: 17%; 43%); OR = 3,33 (95% CI: 1,36; 8,17) p = 0,0084

Mediana OS [miesiące]: 19,8 (95% CI: 16,6; 25,4) vs 17,8 (95% CI: 13,8; 23,9); HR = 0,94 (95% CI: 0,56; 1,56), p = 0,80

Analiza bezpieczeństwa (CET+FOLFOX vs FOLFOX)

Najczęstsze poszczególne zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia (zaprezentowano dane dla AEs występujących z częstością \geq 5% w którejkolwiek z grup):

populacja mITT (170 vs 168, Bokemeyer 2011):

- Jakiegokolwiek: 129 (76%) vs 117 (70%)
- Neutropenia: 51 (30%) vs 57 (34%)
- Wysypka: 19 (11%) vs 1 (0,6%)
- Biegunka: 14 (8%) vs 12 (7%)
- Leukopenia: 12 (7%) vs 10 (6%)
- Zmęczenie: 8 (5%) vs 5 (3%)
- Obwodowa neuropatia czuciowa: 7 (4%) vs 12 (7%)

KRAS wt (82 vs 97, Bokemeyer 2011)

- Jakiegokolwiek: 67 (82%) vs 62 (64%)
- Neutropenia: 29 (35%) vs 31 (32%)
- Wysypka: 9 (11%) vs 0 (0%)
- Biegunka: 7 (9%) vs 5 (5%)
- Leukopenia: 6 (7%) vs 5 (5%)
- Obwodowa neuropatia czuciowa: 3 (4%) vs 8 (8%)
- Parestezja: 1 (1%) vs 5 (5%)

KRAS/BRAF wt (72 vs 92, Bokemeyer 2011)

- Jakiegokolwiek: 58 (81%) vs 58 (63%)
- Neutropenia: 26 (36%) vs 30 (33%)
- Wysypka: 8 (11%) vs 0 (0%)
- Biegunka: 5 (7%) vs 5 (5%)
- Leukopenia: 6 (8%) vs 5 (5%)
- Obwodowa neuropatia czuciowa: 3 (4%) vs 8 (9%)
- Parestezja: 1 (1%) vs 5 (5%)

RAS wt (38 vs 49, Bokemeyer 2015)

- Jakiegokolwiek: 30 (79%) vs 31 (63%)
- Neutropenia: 12 (33%) vs 14 (29%)
- Wysypka: 2 (5%) vs 0 (0%)
- Leukopenia: 1 (3%) vs 3 (6%)
- Parestezja: 0 (0%) vs 3 (6%)

OPUS (publikacje: *Bokemeyer 2009, Bokemeyer 2011, Bokemeyer 2015*), NCT00125034

Dla populacji mITT w grupie przyjmującej cetuksymab + FOLFOX z powodu AEs leczenie cetuksymabem przerwano u 39 pacjentów (23%), chemioterapię przerwano u 51 pacjentów (30%), natomiast obie przerwano u 16 pacjentów (9%). W grupie przyjmującej FOLFOX terapię przerwano u 42 pacjentów (25%) (*Bokemeyer 2009*).

W dacie odcięcia danych 1 marca 2007 r. odnotowano łącznie 111 zgonów: 60 (35%) w grupie CET+FOLFOX i 51 (30%) w grupie FOLFOX (*Bokemeyer 2009*). Żaden z przypadków zgonów nie został uznany za związany z leczeniem cetuksymabem. Dla daty odcięcia danych 30 listopad 2008 r. (*Bokemeyer 2011*): 124 pacjentów (73%) leczonych CET+FOLFOX i 125 pacjentów (74%) leczonych FOLFOX-4.

Uwagi

- Badacze podali, że analizy przedstawiono w populacji ITT, ale zdefiniowano ją jako chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku, więc była to populacja mITT
- Randomizacja została przeprowadzona w stosunku 1:1 przy użyciu bloków permutacyjnych oraz czynników stratyfikacji w postaci oceny stanu sprawności chorych wg skali ECOG (0 i 1 lub 2); wykorzystano interaktywny system głosowy (IVRS, z ang. *interactive voice-response system*)

Tabela 97. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *TAILOR*.

TAILOR (*Qin 2018* oraz doniesienie *Qin 2018a*), NCT01228734

Metodyka

Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3 (R2, B0, W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (Chiny)	Sponsor	Merck KGaA
Okres obserwacji	Data odcięcia danych dla analizy głównej: styczeń 2016 r. Mediana czasu obserwacji chorych RAS wynosiła 44,4 miesiąca dla grupy przyjmującej CET+FOLFOX oraz 48,7 miesiąca dla grupy otrzymującej sam FOLFOX.		
Oszacowanie wielkości próby	Założono wystąpienie 247 zdarzeń dla pierwszorzędnego punktu końcowego, aby z mocą statystyczną 80% wykryć różnicę pomiędzy analizowanymi grupami przy poziomie istotności $p = 0,05$ (test dwustronny), przewidując, że mediana PFS wyniesie 10 miesięcy dla grupy otrzymującej CET+FOLFOX oraz 7 miesięcy dla grupy FOLFOX.		
Analiza statystyczna	Główną analizę skuteczności wykonano w populacji mITT, składającej się ze wszystkich pacjentów poddanych randomizacji którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę przypisanego leczenia (w takiej samej populacji oceniano bezpieczeństwo). Wszystkie testy statystyczne porównujące badane grupy przeprowadzono dwustronnie, stosując poziom istotności $\alpha = 0,05$.		
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe:		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena PFS wykonana przez niezależną komisję weryfikacyjną (IRC) 		
	Drugorzędowe punkty końcowe:		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ OS ▪ ORR ▪ Bezpieczeństwo 		

Interwencja i komparatory

Pacjenci zostali randomizowani w stosunku 1:1 do terapii **cetuksymabem z FOLFOX-4** lub samym **FOLFOX-4**.

Cetuksymab [CET]: w postaci wlewu w dawce początkowej 400 mg/m² w ciągu 2 godzin, a następnie w dawce 250 mg/m² w ciągu 1 godziny co tydzień.

TAILOR (Qin 2018 oraz doniesienie Qin 2018a), NCT01228734

FOLFOX-4: godzinę po otrzymaniu cetuksymabu – oksaliplatylna 1 dnia terapii 85 mg/m² w postaci wlewu w ciągu 2 godzin, leukoworyna (LV) 200 mg/m² we wlewie w ciągu 2 godzin i następnie fluorouracyl (FU) 400 mg/m² w postaci dożylniej dawki bolusowej, a później 600 mg/m² we wlewie w ciągu 22 godzin¹ w 1 i 2 dniu, w 14-dniowych cyklach.

W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w grupie otrzymującej cetuksymab+FOLFOX-4 szybkość wlewu cetuksymabu zmniejszono o 50% w przypadku pojawienia się pierwszego zdarzenia związanego z wlewem (IRR, z ang. *infusion-related reaction*) 1 stopnia nasilenia oraz przerywano wlew w przypadku wystąpienia IRR 2 stopnia (wlew można było wznowić z połową szybkości w przypadku zmniejszenia się IRR do 1 stopnia lub całkowitego jej ustąpienia). Leczenie cetuksymabem mogło zostać przerwane na okres do 14 dni w przypadku wystąpienia reakcji skórnej \geq 3 stopnia nasilenia. Nawrót ciężkich reakcji skórnych nie wykluczał wznowienia leczenia cetuksymabem, jednakże dozwolone dawki były zmniejszone do 200 lub 150 mg/m². Jeśli było to konieczne, dawkę bolusową fluorouracylu zmniejszono z 400 do 300 mg/m² na dzień, a dawkę wlewu ciągłego z 600 do 500 mg/m² na dzień, natomiast dawkę oksaliplatylną redukowano z 85 do 75 mg/m². Redukcja dawki leukoworyny nie była dozwolona. U pacjentów całkowicie przerywano terapię CET, jeżeli zostały pominięte > 2 kolejne jego wlewy.

Populacja				
Główne kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Pierwsze wystąpienie (<i>first-occurrence</i>), histologicznie potwierdzonego, nieresekcyjnego przerzutowego raka jelita grubego z całkowitym brakiem mutacji w genach RAS (KRAS/NRAS, eksony 2-4) (typ dziki); na początku próby włączano jedynie chorych z brakiem mutacji w eksonie 2 genu KRAS, ale na podstawie danych naukowych z innych badań kryterium to zostało zmienione; ekspresja EGFR nie była wymagana w momencie włączenia \geq1 zmian patologicznych mierzalnych za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.0 Stan sprawności według skali ECOG: 0 lub 1 Prawidłowa czynność narządów wewnętrznych oraz układu krwiotwórczego Chińskie obywatelstwo 			
Główne kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Stosowana wcześniej chemioterapia w leczeniu raka jelita grubego (z wyjątkiem leczenia adjuwantowego przez okres dłuższy niż 9 miesięcy [z użyciem oksaliplatylny] lub dłuższy niż 6 miesięcy [z udziałem innej niż oksaliplatylny]) Radioterapia lub zabieg chirurgiczny w okresie wcześniejszych 30 dni Wcześniejsze leczenie z użyciem przeciwciał monoklonalnych, leków celowanych na ścieżkę sygnalizacyjną VEGFR lub EGFR lub innych inhibitorów szlaku sygnalizacji komórkowej Towarzyszące terapię przeciwnowotworowe (włączając tradycyjne chińskie leki przeciwnowotworowe) Obecność przerzutów do mózgu lub opon mózgowych Zakażenie wirusem HIV lub WZW typu B lub C w wywiadzie 			
Charakterystyka populacji (mITT)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Stopień sprawności ECOG, n (%)	Liczba organów zajętych przerzutami, n (%)	Mutacja genu BRAF, n (%)
Cetuksymab + FOLFOX-4	56 (21-83)	0: 63 (32,6%) 1: 130 (67,4%)	1: 72 (37,3%) 2: 81 (42,0%) 3: 27 (14,0%) >3: 13 (6,7%)	Obecna: 27 (14,0%) Brak: 166 (86,0%)
FOLFOX-4	56 (21-78)	0: 66 (33,0%) 1: 134 (67,0%)	1: 80 (40,0%) 2: 63 (31,5%) 3: 36 (18,0%) >3: 21 (10,5%)	Obecna: 25 (12,5%) Brak: 175 (87,5%)
Wyjściowe różnice między grupami	Pomiędzy analizowanymi grupami nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.			
Przeptyw chorych	Randomizacja	Populacja mITT, n (%)	Populacja bezpieczeństwa, n (%)	

Erbix® (cetuksymab)

w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego

TAILOR (Qin 2018 oraz doniesienie Qin 2018a), NCT01228734

Cetuksymab + FOL-FOX 4	193	193	194
FOLFOX-4	200	200	199
Ogółem	393	393	393

Wyniki**Analiza skuteczności** (CET+FOLFOX vs FOLFOX; mITT 193 vs 200):

PFS:

- mITT: mediana 9,2 vs 7,4 miesiąca; **HR = 0,69 (95% CI: 0,54; 0,89), p = 0,004**
- Analiza wrażliwości (uwzględnienie wszystkich zdarzeń zgonu w definicji PFS): 8,7 vs 5,6 miesiąca; HR = 0,56 (95% CI: 0,45; 0,70), p < 0,001
- Analiza wrażliwości (ocena badacza): 9,2 vs 7,4 miesiąca; HR = 0,629 (95% CI: 0,498; 0,794), p < 0,001

Mutacja genu BRAF: mediana [miesiące]:

- Obecna: 2,0 vs 3,8 miesiąca; **HR = 2,01 (95% CI: 1,08; 3,73)**
- Brak (typ dziki): 9,3 vs 7,5; **HR = 0,60 (95% CI: 0,45; 0,79)**

OS:

- mITT: mediana 20,7 vs 17,8 miesięcy; **HR = 0,76 (95% CI: 0,61; 0,96), p = 0,020**

ORR:

- mITT: 61,1% vs 39,5%; **OR = 2,41 (95% CI: 1,61; 3,61), p < 0,001**
- mITT (ocena badacza): 66,3% vs 40,5%; **OR = 2,893 (95% CI: 1,918; 4,363), p < 0,001**

Analiza bezpieczeństwa (CET+FOLFOX vs FOLFOX, 194 vs 199):**Najczęstsze zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia (>5% przypadków w obu grupach)**Poszczególne AEs:

- Neutropenia: 120 (61,9%) vs 86 (43,2%)
- Leukopenia: 52 (26,8%) vs 42 (21,1%)
- Wysypka: 27 (13,9%) vs 0 (0%)
- Zmęczenie: 25 (12,9) vs 19 (9,5%)
- Hipokaliemia: 20 (10,3%) vs 8 (4,0%)
- Trombocytopenia: 20 (10,3%) vs 13 (6,5%)
- Hipomagnezemia: 16 (8,2%) vs 2 (1,0%)
- Trądzikowe zapalenie skóry: 14 (7,2%) vs 0 (0,0%)
- Zapalenie jamy ustnej: 12 (6,2%) vs 1 (0,5%)
- Biegunka: 11 (5,7%) vs 4 (2,0%)
- Niewydolność szpiku kostnego: 9 (4,6%) vs 12 (6,0%)

Kategorie złożone – reakcje skórne:

- Jakakolwiek: 50 (25,8%) vs 0 (0,0%)
- Wysypka przypominająca trądzik: 46 (23,7%) vs 0 (0,0%)
- Reakcja związane z wlewem: 19 (9,8%) vs 12 (6,0%)

Najczęstsze zdarzenia niepożądane ogółem (>5% przypadków w obu grupach)Poszczególne AEs:

- Neutropenia: 155 (79,9%) vs 149 (74,9%)
- Leukopenia: 151 (77,8%) vs 146 (73,4%)
- Wysypka: 118 (60,8%) vs 6 (3,0%)

TAILOR (Qin 2018 oraz doniesienie Qin 2018a), NCT01228734

- Zmęczenie: 75 (38,7) vs 52 (26,1%)
- Hipokaliemia: 61 (31,4%) vs 37 (18,6%)
- Trombocytopenia: 90 (46,4%) vs 100 (50,3%)
- Hipomagnezemia: 35 (18,0%) vs 5 (2,5%)
- Trądzikowe zapalenie skóry: 31 (16,0%) vs 1 (0,5%)
- Zapalenie jamy ustnej: 32 (16,5%) vs 14 (7,0%)
- Biegunka: 70 (36,1%) vs 33 (16,6%)
- Niewydolność szpiku kostnego: 17 (8,8%) vs 13 (6,5%)

Kategorie złożone – reakcje skórne:

- Jakakolwiek: 158 (81,4%) vs 16 (8,0%)
- Wysypka przypominająca trądzik: 156 (80,4%) vs 16 (8,0%)
- Reakcja związana z infuzją: 95 (49,0%) vs 73 (36,7%)

W grupie otrzymującej terapię CET+FOLFOX z powodu zdarzeń niepożądanych leczenie CET przerwało 16% pacjentów. Do dnia odciążenia danych (styczeń 2016) zarejestrowano 8 przypadków zdarzeń niepożądanych, skutkujących zgonem pacjenta w grupie cetuksymab + FOLFOX oraz 5 w grupie FOLFOX. Żaden z przypadków zgonu nie został uznany za związany z leczeniem cetuksymabem.

Uwagi

- Randomizacja blokowa w stosunku 1:1 bez czynników stratyfikacyjnych
- PFS oraz ORR zostały ocenione zarówno przez niezależną komisję (z utrzymaniem zaślepienia), jak i lokalnie przez badaczy; ocena niezależnej komisji była uznawana za główną, natomiast wynik oceny lokalnej traktowano jako analizę wrażliwości, który wspomagał również decyzję badacza o kontynuacji lub przerwaniu leczenia
- Jeden z pacjentów przypisany do grupy FOLFOX otrzymał CET+FOLFOX – w ocenie skuteczności uwzględniono go w grupie kontrolnej, a w ocenie bezpieczeństwa w grupie CET+FOLFOX

16.9.2 Badanie RCT oceniające panitumumabTabela 98. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania PRIME.**PRIME (publikacje: Douillard 2010, Douillard 2013, Douillard 2014, Douillard 2015 oraz doniesienie Oliner 2013), NCT00364013****Metodyka**

Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3 (R2, B0, W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	133 (19 krajów)	Sponsor	Amgen Inc.
Okres obserwacji	Datę odciążenia danych przedstawiono w publikacji <i>Douillard 2013</i> : 29 sierpnia 2009 r. U pacjentów z brakiem mutacji w genie KRAS w grupie otrzymującej panitumumab+FOLFOX mediana okresu obserwacji dla głównej analizy PFS (<i>primary</i>) wynosiła 13,2 (zakres: 0-25,2) miesiąca, natomiast w grupie przyjmującej FOLFOX 12,5 (zakres: 0-24,7) miesiąca (<i>Douillard 2010</i>). W publikacji <i>Douillard 2014</i> podano, że analizę końcową dla PFS i OS zaplanowano po 30 miesiącach od włączenia do badania ostatniego chorego – okres obserwacji dla populacji KRASwt wyniósł ostatecznie 18,4 (0-46,2) miesiąca (80 [0-201] tygodni)		

PRIME (publikacje: *Douillard 2010, Douillard 2013, Douillard 2014, Douillard 2015* oraz doniesienie *Oliner 2013*), NCT00364013

Oszacowanie wielkości próby Wstępnie oszacowano, że do próby należy włączyć 900 poddanych randomizacji pacjentów. Badanie zmodyfikowano jednak tak, by porównać PFS i OS w odniesieniu do statusu mutacji genu *KRAS* przed jakąkolwiek analizą skuteczności. Dlatego badacze oszacowali, że aby w podgrupie chorych *KRAS wt* uzyskać moc statystyczną na poziomie 90% do wykazania HR dla PFS na poziomie 0,714 (panitumumab + FOLFOX vs FOLFOX) przy zakładanym poziomie istotności $p = 0,05$, wymagane będzie wystąpienie 380 zdarzeń PFS i włączenie ogółem 1 150 chorych bez względu na status *KRAS*.

Analiza statystyczna Główna analiza została wykonana w populacji mITT, składającej się ze wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianego leku. W analizach przyjęto poziom ufności $p = 0,05$. (*Douillard 2010*). W artykule uzupełniającym *Douillard 2013* przedstawiono eksploracyjną analizę w podgrupach pacjentów bez mutacji *RAS* oraz bez mutacji *RAS* i *BRAF* przy założeniu poziomu istotności $\alpha = 0,05$.

Bezpieczeństwo było oceniane w grupie wszystkich osób, które otrzymały co najmniej jedną dawkę leczenia.

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- PFS analizowany przez niezależną i zaślepioną centralną komisję weryfikującą (z ang. *blinded central radiology review*)

Punkty końcowe Drugorzędowe punkty końcowe:

- OS
- ORR
- Bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

Pacjenci zostali randomizowani w stosunku 1:1 do terapii **PAN+FOLFOX4** oraz **FOLFOX4**.

Panitumumab [PAN]: dożylnie co 2 tygodnie przez 1 godzinę w dawce 6 mg/kg masy ciała pierwszego dnia 14-dniowego cyklu przed podaniem FOLFOX-4. Kolejne wlewy mogły trwać 30 minut, jeśli było to akceptowalne przez pacjenta.

FOLFOX-4: oksaliplatyna 1 dnia terapii 85 mg/m² w postaci wlewu w ciągu 2 godzin, leukoworyna 200 mg/m² lub jej równoważnik we wlewie w ciągu 2 godzin i następnie fluorouracyl 400 mg/m² w postaci dożylnej dawki bolusowej, a później 600 mg/m² we wlewie w ciągu 22 godzin w 1 i 2 dniu, w 14-dniowych cyklach.

Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieoczekiwanej toksyczności.

Populacja

Główne kryteria włączenia

- Wiek ≥ 18 lat
- Nieleczony wcześniej przerzutowy gruczolakorak jelita grubego lub odbytnicy potwierdzony histologicznie lub cytologicznie; ekspresja EGFR oraz status *KRAS* nie były wymagane w momencie włączenia
- Stan sprawności według skali ECOG ≤ 2
- ≥ 1 mierzalna zmiana patologiczna (≥ 20 mm, ocena wykonana ≤ 28 dni przed randomizacją)
- Dostępność materiałów do badań genetycznych (biomarkerów), w postaci próbek tkanek guza pierwotnego lub przerzutów, utrwalonych w parafinie
- Prawidłowa czynność szpiku kostnego (ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek $\geq 100 \times 10^9/l$ u stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl), nerek (klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min), wątroby (AST lub ALT $\leq 3 \times$ GGN [w przypadku wystąpienia przerzutów do wątroby $\leq 5 \times$ GGN], bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN) oraz metaboliczna (stężenie magnezu \geq dolna granica normy); oceny dokonywano ≤ 7 dni przed randomizacją
- Przewidywana długość życia ≥ 12 tygodni

Główne kryteria wykluczenia

- Wcześniejsze leczenie oksaliplatyną
- Wcześniejsza chemioterapia lub terapia systemowa w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego (dopuszczono wcześniejsze schematy leczenia adjuwantowego oparte na fluorouracylu,

PRIME (publikacje: Douillard 2010, Douillard 2013, Douillard 2014, Douillard 2015 oraz doniesienie Oliner 2013), NCT00364013

jeśli wznowa choroby nastąpiła w okresie ≥ 6 miesięcy po zakończeniu takiego leczenia lub podanie fluoropirymidyny wyłącznie w celu uwrażliwienia na radioterapię)

- Wcześniejsze leczenie przeciwciałami anty-EGFR (np. cetuksymabem) lub inhibitorami EGFR (np. erlotynibem)
- Otrzymywanie leków w fazie badań w ciągu ≤ 30 dni przed randomizacją
- Radioterapia w ciągu ≤ 14 dni przed randomizacją (konieczne ustąpienia wszystkich AEs z nią związanych)
- Poważny zabieg medyczny (z ogólnym znieczuleniem) w ciągu ≤ 28 dni przed randomizacją lub mniejszy zabieg chirurgiczny (z wyjątkiem centralnego umieszczenia cewnika żylnego) ≤ 14 dni przed randomizacją
- Przerzuty do OUN (obecne lub w wywiadzie)
- Inny pierwotny guz, z wyjątkiem wyleczonego (*curatively treated*) raka szyjki macicy *in situ*, usuniętego nieczerniakowatego raka skóry lub innego wyleczonego pierwotnego guza litego, nieaktywnego obecnie i bez leczenia w ciągu ≥ 5 lat przed randomizacją
- Alergia lub nadwrażliwość na terapię zawierające platynę, np. leukoworyny
- Aktywne zakażenie wymagające systemowego leczenia lub jakiegokolwiek niekontrolowane zakażenie w ciągu ≤ 14 dni przed randomizacją
- Klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa (np. zawał mięśnia sercowego czy niestabilna dławica piersiowa) w ciągu ≤ 1 roku przed randomizacją
- Śródmiąższowa choroba płuc w wywiadzie lub dowody na jej występowania w TK klatki piersiowej na początku badania
- Zapalna choroba jelit lub inne schorzenia jelit powodujące biegunkę (≥ 2 stopnia nasilenia)
- Obwodowa neuropatia sensoryczna z upośledzeniem czynności (≥ 3 stopnia nasilenia)
- Zakażenie wirusem HIV lub WZW typu C lub ostre i aktywne zakażenie WZW typu B
- Jakakolwiek choroba współistniejąca, która mogłaby spowodować wzrost toksyczności lub zaburzenia
- Ciąża lub karmienie piersią
- Kobiety lub mężczyźni w wielu rozrodczym, którzy nie stosują odpowiedniej antykoncepcji

Charakterystyka populacji (KRAS wt)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Stopień sprawności ECOG, n (%)	Lokalizacja guza pierwotnego, n (%)	Umiejscowienie przerzutów n (%)
panitumumab + FOLFOX4 (N = 325)	62 (27-85)	0-1: 305 (94%) 2: 20 (6%)	Okreźnica: 214 (66%) Odbytница: 111 (34%)	Tylko do wątroby: 60 (18%) Wątroba + inne: 223 (69%) Tylko inne: 40 (12%) Brak lub nieznane: 2 (1%)
FOLFOX4 (N = 331)	61 (24-82)	0-1: 312 (94%) 2: 18 (5%)	Okreźnica: 216 (65%) Odbytница: 115 (35%)	Tylko do wątroby: 56 (17%) Wątroba + inne: 227 (69%) Tylko inne: 47 (14%) Brak lub nieznane: 1 (<1%)
Wyjściowe różnice między grupami	Pomiędzy badanymi grupami nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, z wyjątkiem podgrupy pacjentów z mutacją KRAS (jednak nie stanowiła ona grupy docelowej niniejszego raportu).			
Przeływ chorych	Randomizacja	Dostępna próbka guza i zakończona analiza KRAS, n (%)	Populacja z brakiem mutacji w genie KRAS (typ dziki), n (%)	Populacja bezpieczeństwa, n (%)
panitumumab + FOLFOX4	593	546 (92,1%)	325 (54,8%)	322 (54,3%)

PRIME (publikacje: *Douillard 2010, Douillard 2013, Douillard 2014, Douillard 2015* oraz doniesienie *Oliner 2013*), NCT00364013

FOLFOX4	590	550 (93,2%)	331 (56,1%)	327 (55,4%)
Ogółem	1183	1096 (92,6%)	656 (55,5%)	649 (54,9%)

Wyniki

Analiza skuteczności (panitumumab + FOLFOX vs FOLFOX)

KRAS wt

PFS:

Analiza pierwotna (*Douillard 2010*): mediana [miesiące]: 9,6 (95% CI: 9,2; 11,1) vs 8,0 (95% CI: 7,5; 9,3); HR = 0,80 (95% CI: 0,66; 0,97), p = 0,02

Aktualizacja (*Douillard 2014*) (270 vs 280): mediana [miesiące]: 10,0 (95% CI: 9,3; 11,4) vs 8,6 (95% CI: 7,5; 9,5); HR = 0,80 (95% CI: 0,67; 0,95), p = 0,01

OS:

Analiza główna (*Douillard 2010*): mediana [miesiące]: 23,9 (95% CI: 20,3; 28,3) vs 19,7 (95% CI: 17,6; 22,6); HR = 0,83 (95% CI: 0,67; 1,02), p = 0,072

Aktualizacja (*Douillard 2013*): mediana [miesiące]: 23,8 (95% CI: 20,0; 27,7) vs 19,4 (95% CI: 17,4; 22,6); HR = 0,83 (95% CI: 0,70; 0,98), p = 0,03

Aktualizacja (*Douillard 2014*) (214 vs 231): mediana [miesiące]: 23,9 (95% CI: 20,3; 27,7) vs 19,7 (95% CI: 17,6; 22,7); HR = 0,88 (95% CI: 0,73; 1,06), p = 0,17

Aktualizacja (analiza eksploracyjna) (*Douillard 2014*): mediana [miesiące]: HR = 0,83 (95% CI: 0,70; 0,98), p = 0,03

ORR (*Douillard 2014*):

57% (95% CI: 51,5%; 62,6%) vs 48% (95% CI: 42,0%; 53,1%); OR = 1,47 (95% CI: 1,07; 2,04); p = 0,02

RAS wt (259 vs 253) (*Douillard 2013*)

PFS: mediana [miesiące]: 10,1 (95% CI: 9,3; 12,0) vs 7,9 (95% CI: 7,2; 9,3); HR = 0,72 (95% CI: 0,58; 0,90), p = 0,004

OS:

Analiza główna - mediana [miesiące]: 26,0 (95% CI: 21,7; 30,4) vs 20,2 (95% CI: 17,7; 23,1); HR = 0,78 (95% CI: 0,62; 0,99), p = 0,043

Aktualizacja (analiza eksploracyjna) – mediana [miesiące]: 25,8 (95% CI: 21,7; 29,7) vs 20,2 (95% CI: 17,6; 23,6); HR = 0,77 (95% CI: 0,64; 0,94), p = 0,009

ORR: 150/248 (60%) vs 115/246 (47%), różnica %: 13,7 (95% CI: 5,0; 22,4) punktów procentowych

Brak mutacji genów RAS i BRAF (typ dziki) (228 vs 218) (*Douillard 2013*)

PFS: mediana [miesiące]: 10,8 (95% CI: 9,4; 12,4) vs 9,2 (95% CI: 7,4; 9,6); HR = 0,68 (95% CI: 0,54; 0,87), p = 0,002

OS:

Analiza główna: mediana [miesiące]: 28,3 (95% CI: 23,7; NE) vs 20,9 (95% CI: 18,4; 23,8); HR = 0,74 (95% CI: 0,57; 0,96), p = 0,02

Aktualizacja (analiza eksploracyjna) – mediana [miesiące]: 27,7 (95% CI: 23,8; 31,1) vs 20,9 (95% CI: 18,2; 24,6); HR = 0,74 (95% CI: 0,60; 0,91), p = 0,004

Analiza bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane w stopniu 3 i 4 (PAN+ FOLFOX vs FOLFOX), populacja KRASwt (322 vs 327)

- Jakiegokolwiek zdarzenie (*Douillard 2010*): 270 (84%) vs 227 (69%)
- AEs 3 lub 4 stopnia (*Douillard 2010*): 264 (82%) vs 203 (63%)
- Ciężkie (serious) (*Douillard 2010*) AEs: 129 (40%) vs 116 (36%)
- AEs prowadzące do zgonu (*fatal*) (*Douillard 2010*): 16 (5%) vs 20 (6%)
- Neutropenia (*Douillard 2014*): 137 (43%) vs 136 (42%)
- Objawy toksyczności skórnej (*Douillard 2014*): 120 (36%) vs 7 (2%)
- Biegunka (*Douillard 2014*): 59 (18%) vs 29 (9%)

PRIME (publikacje: Douillard 2010, Douillard 2013, Douillard 2014, Douillard 2015 oraz doniesienie Oliner 2013), NCT00364013

- Objawy toksyczności neurologicznej (Douillard 2014): 53 (16%) vs 51 (16%)

Uwagi

- Randomizacja w stosunku 1:1 przeprowadzona z wykorzystaniem regionu geograficznego jako czynnika stratyfikacji (Europa Zachodnia, Kanada i Australia vs ośrodki z innych miejsc); wykorzystano interaktywny system głosowy (IVRS, z ang. *interactive voice-response system*)

16.9.3 Badania RCT porównujące schematy CET+FOLFOX oraz CET+FOLFIRI

Tabela 99. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania CECOG.

CECOG (publikacja: Ocvirk 2010)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie II fazy z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3 (R2, B0, W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	28 (13 krajów w Europie Środkowej)	Sponsor	Central European Cooperative Oncology Group
Okres obserwacji	Pacjentów rekrutowano pomiędzy lipcem 2005 r. a lipcem 2006 r. Chorzy byli obserwowani przez cały okres leczenia co 12 tygodni. Data odcięcia danych: 31 stycznia 2008 r. Nie podano dokładnego okresu obserwacji.		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że do próby należy włączyć 150 pacjentów (2 × 75), aby z odpowiednią precyzją ocenić różnice między grupami w 9-miesięcznych odsetkach PFS. Zakładając, że w każdej z grup u 75 pacjentów jest możliwość do oceny 9-miesięczny PFS, zakres 95% przedziału ufności nie przekraczał ± 16% przy założeniu cenzorowania danych na poziomie nie przekraczającym 5% i odsetkach PFS w obu grupach leczenia wynoszących około 50-60%.		
Analiza statystyczna	Główna analiza została wykonana w populacji ITT, składającej się ze wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ocenianego leku. Przyjęto poziom istotności p = 0,05		
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe:		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PFS (po 9 miesiącach) 		
	Drugorzędowe punkty końcowe:		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ORR ▪ PFS (po 3, 6 i 12 miesiącach) ▪ OS ▪ Bezpieczeństwo 		
Interwencja i komparatory			
Pacjenci zostali centralnie randomizowani w stosunku 1:1 do terapii CET+FOLFOX6 oraz CET+FOLFIRI . Chorzy otrzymywali cetuksymab (400 mg/m ² powierzchni ciała w dawce początkowej 1 dnia w postaci wlewu, następnie 250 mg/m ² tygodniowo również w postaci wlewu). Później, w zależności od grupy: w grupie FOLFOX6 w 14-dniowych cyklach: oksaliplatyna (dnia 1, 100mg/m ² w postaci wlewu) z kwasem folinowym (FA) (racemicznym w dawce 400 mg/m ² lub w konfiguracji L w dawce 200mg/m ²) oraz 5-fluorouracyl (5-FU) (400 mg/m ² w postaci bolusa dożylnego, a potem 2400 mg/m ² we wlewie w ciągu 46 godzin); w grupie B FOLFIRI: irynoketan w dawce 180 mg/m ² w postaci wlewu jednocześnie z FA (400 mg/m ² w ciągu 120			

CECOG (publikacja: *Ocivirk 2010*)

minut), a następnie 5-FU (400 mg/m² w postaci bolusa dożylnego, a potem 2400 mg/m² we wlewie w ciągu 46 godzin).

Chorzy byli poddani przypisanej terapii przez 6 miesięcy. Po tym czasie kontynuowano terapię cetuksymabem. Terapię przerywano w przypadku progresji choroby. Stan pacjentów był oceniany co 12 tygodni do momentu zakończenia leczenia lub odcięcia danych. Pacjenci byli poddawani tomografii komputerowej lub rezonansowi magnetycznemu na początku badania, następnie w 6-tym i 12-tym tygodniu, a później co 12 tygodni w trakcie leczenia oraz na zakończenie leczenia lub do progresji choroby.

Populacja				
Główne kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Histologicznie potwierdzony gruczolakorak jelita grubego lub odbytnicy ▪ Przerzuty odległe nie nadające się do resekcji (w intencji wyleczenia) ▪ Stan sprawności według skali ECOG: < 2 ▪ Właściwe funkcjonowanie narządów 			
Główne kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stosowana wcześniej chemioterapia w leczeniu przerzutów ▪ Stosowana wcześniej terapia ukierunkowana na EGFR ▪ Chemioterapia adjuwantowa z oksaliplatyną lub irynoketanem (dopuszczono chemioterapię adjuwantową opartą na 5-FU, jeśli okres po leczeniu (wolny od leczenia?) był dłuższy niż 6 miesięcy) ▪ Przerzuty do mózgu ▪ Współistniejące nowotwory złośliwe ▪ Przebyty nowotwór złośliwy w przebiegu ostatnich 5 lat (wykluczając raka skóry innego niż czerniak oraz raka szyjki macicy) ▪ Choroba wieńcowa lub zawał mięśnia sercowego w przebiegu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badań ▪ Występująca wcześniej neuropatia > 1 stopnia ▪ Niedrożność jelit lub nieswoiste zapalenie jelit w wywiadzie ▪ Reakcja alergiczna ≥ stopnia na którykolwiek składnik leków ▪ Zabieg operacyjny lub naświetlanie w przebiegu 4 tygodni od rozpoczęcia badań (wykluczając biopsję) ▪ Ciąża lub laktacja 			
Charakterystyka populacji (KRA-Swt)	Mediana wieku (IQR) [lata]	Stopień sprawności ECOG, n (%)	Lokalizacja guza pierwotnego, n (%)	Wcześniejsza terapia, n(%)
CET+FOLFOX6	62,5 (55; 67)	0: 20 (59%) 1: 14 (41%)	Okrężnica: 26 (76%) Odbyttnica: 8 (24%)	Co najmniej jedna terapia: 31 (91%) Chemioterapia adjuwantowa: 9 (26%) Zabieg chirurgiczny: 30 (88%) Inne: 3 (9%)
CET+FOLFIRI	64,0 (56; 68)	0: 17 (61%) 1: 11 (39%)	Okrężnica: 15 (54%) Odbyttnica: 13 (46%)	Co najmniej jedna terapia: 22 (79%) Chemioterapia adjuwantowa: 2 (7%) Zabieg chirurgiczny: 22 (79%) Inne: 2 (7%)

CECOG (publikacja: *Ocivirk 2010*)**Wyjściowe różnice między grupami**

Pomiędzy badanymi grupami nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Przeptyw chorych	Randomizacja (populacja ITT)	Populacja KRASwt, n (%)	Przerwanie leczenia ogółem, n (%)	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, n (%)	Populacja bezpieczeństwa, n (%)
CET+FOLFOX6	77	34 (44,2%)	74 (96,1%)	13 (17%)	77(100%)
CET+FOLFIRI	74	28 (37,8%)	73 (98,6%)	9 (12%)	74 (100%)
Ogółem	155	62 (40,0%)	147 (94,8%)	22 (14,2%)	155 (100%)

Wyniki

Ze względu na brak w artykule *Ocivirk 2010* oceny skuteczności terapii w porównaniu badanych grup dla pacjentów nie posiadających mutacji w genie KRAS, podano jedynie opisowe, liczbowe podsumowanie wyników.

Analiza skuteczności (CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI)**KRASwt (34 vs 28 pacjentów)****PFS:**

Liczba zdarzeń [n],(%): 26 (76%) vs 20 (71%)

- 3 miesiące: 90% (95% CI: 80; 100) vs 69% (95% CI: 51; 87)
- 6 miesięcy: 77% (95% CI: 62; 92) vs 61% (95% CI: 42; 80)
- 9 miesięcy: 53% (95% CI: 35; 71) vs 43% (95% CI: 24; 63)
- 12 miesięcy: 28% (95% CI: 12; 45) vs 30% (95% CI: 12; 49)

Mediana [miesiące]: 9,1 (95% CI: 8,3; 11,1) vs 8,4 (95% CI: 3,2; 11,3);

OS:

Liczba zdarzeń zgonu [n],(%): 21 (62%) vs 16 (57%)

- 3 miesiące: 85% (95% CI: 73; 97) vs 71% (95% CI: 54; 88)
- 6 miesięcy: 76% (95% CI: 62; 91) vs 67% (95% CI: 429; 85)
- 9 miesięcy: 55% (95% CI: 38; 72) vs 56% (95% CI: 37; 74)
- 12 miesięcy: 43% (95% CI: 25; 61) vs 45% (95% CI: 26; 65)

Mediana [miesiące]: 22,5 (95% CI: 17,1; 28,9) vs 19,9 (95% CI: 11,9; bd.);

ORR: 56% (95% CI: 38; 73) vs 50% (95% CI: 31; 69)

Analiza bezpieczeństwa, populacja KRASwt (34 vs 28 chorych)

Najczęstsze zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia (CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI):

- Dowolne zdarzenie niepożądane: 24 (71%) vs 10 (36%)
- Neutropenia: 12 (35%) vs 3 (11%)
- Reakcje skórne: 6 (18%) vs 1 (4%)
- Wysypka trądzikopodobna: 5 (15%) vs 1 (4%)
- Biegunka: 3 (9%) vs 2 (7%)

Zdarzenia niepożądane 4 stopnia (CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI):

- Dowolne zdarzenie niepożądane: 5 (15%) vs 1 (4%)
- Neutropenia: 3 (9%) vs 1 (4%)
- Nadwrażliwość: 1 (3%) vs 0
- Zdarzenia niepożądane związane z infuzją: 1 (3%) vs 0
- Alergia/anafilaksja: 1 (3%) vs 0

CECOG (publikacja: *Ocivirk 2010*)

Uwagi

- Dozwolono redukcję dawek, opóźnienie w leczeniu oraz pominięcie maksymalnie dwóch następujących po sobie dawek cetuksymabu w przypadku wystąpienia reakcji skórnych 3 stopnia. Dopuszczalna była dwukrotna redukcja dawek dla irynoketanu lub oksaliplatyny, a następnie całkowite przerwanie podawania danego leku (cetuksymab mógł być podawany dalej). Redukcja dawki leku była permanentna.
- Ocenę status mutacji genu KRAS oraz ekspresji EGFR przeprowadzono w ocenie centralnej przez jednego patologa.

Tabela 100. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania CELIM.CELIM (publikacja: *Folprecht 2010 i Folprecht 2014*)

Metodyka

Rodzaj badania wieloośrodkowe badanie II fazy z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym

Zaślepienie Brak

Skala Jadad 3 (R2, B0, W1)

Klasyfikacja AOTMiT IIA

Liczba ośrodków 17 (Niemcy i Austria)

Sponsor Merck-Serono, Sanofi-Aventis i Pfizer

Okres obserwacji Pacjentów rekrutowano od 2 grudnia 2004 r. do 27 marca 2008 r. Nie podano informacji o medianie obserwacji pacjentów. Podano, że chorzy byli oceniani pod kątem możliwości resekcji przerzutów wątrobowych co cztery cykle leczenia, maksymalnie przez okres 2 lat. W publikacji *Folprecht 2010* przedstawiono dane dla odcięcia danych z maja 2009 r. W publikacji *Folprecht 2014* przedstawiono ocenę OS z grudnia 2012 r.

Oszacowanie wielkości próby Zakładając oczekiwany odsetek odpowiedzi na poziomie 60% w ramieniu cetuksymabu +CTH, w badaniu CELIM zaplanowano włączenie do randomizacji 108 pacjentów (po 54 pacjentów w każdej z grup). Przy różnicy pomiędzy grupami w odpowiedzi na leczenie wyższej niż 10%, założona liczebność próby umożliwia wykluczenie z 85% prawdopodobieństwem przyjęcia mniej skutecznej terapii jako terapii eksperymentalnej dla przyszłych badań (ang. „pick the winner” design).

Analiza statystyczna Test χ^2 był wykorzystywany do oceny odpowiedzi nowotworu i analizy bezpieczeństwa, natomiast ocenę przeżycia całkowitego oraz PFS wykonano przy pomocy estymatora Kaplan-Meiera oraz analizy regresji Cox'a. W obliczeniach przyjęto poziom istotności $p = 0,05$

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Ocena odpowiedzi na leczenie

Drugorzędowe punkty końcowe:

- Punkty końcowe**
- Odsetek resekcji R0 przerzutów wątrobowych
 - PFS
 - OS
 - Bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

Pacjenci zostali centralnie randomizowani w stosunku 1:1 do terapii CET+FOLFOX oraz CET+FOLFIRI.

Chorzy otrzymywali cetuksymab (400 mg/m^2 powierzchni ciała w dawce początkowej 1 dnia, następnie 250 mg/m^2 tygodniowo). Później, w zależności od grupy w 14-dniowych cyklach FOLFOX6 (dnia 1, oksaliplatyna 100 mg/m^2 z kwasem folinowym 400 mg/m^2 oraz fluorouracyl najpierw w postaci dożylniej dawki bolusowej 400 mg/m^2 , a potem 2400 mg/m^2 we wlewie w ciągu 46 godzin) lub FOLFIRI (dnia 1, irynoketan w dawce 180 mg/m^2 z kwasem folinowym 400 mg/m^2 oraz fluorouracyl najpierw w postaci dożylniej dawki bolusowej 400 mg/m^2 , a potem 2400 mg/m^2 we wlewie w ciągu 46 godzin).

Leczenie zaplanowano na 8 cykli, po których dokonywano oceny resekcyjności przerzutów wątrobowych przez interdyscypli-

CELIM (publikacja: Folprecht 2010 i Folprecht 2014)

narny zespół na podstawie CT. Resekcja miała być wykonywana w ciągu 4-6 tygodni od ostatniego cyklu leczenia. Pacjenci z przerzutami nieoperacyjnymi kontynuowali leczenie do momentu wystąpienia progresji choroby – oceniano ich pod kątem resekcyjności co 4 cykle, maksymalnie przez 2 lata. Po przeprowadzeniu resekcji chorzy kontynuowali leczenie przez 6 cykli.

Populacja													
Główne kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek \geq 18 lat ▪ Pacjenci z nieresekcyjnymi, histologicznie potwierdzonymi przerzutami raka jelita grubego do wątroby ▪ Nieresekcyjność przerzutów wątrobowych definiowano jako obecność \geq 5 przerzutów lub przerzutów, które oceniono jako nienadające się technicznie do resekcji w opinii lokalnego chirurga i radiologa w oparciu o przewidywaną niewystarczającą pozostałość wątroby po zabiegu lub na podstawie jednego z następujących kryteriów: naciek wszystkich żył wątrobowych bądź naciek obu tętnic wątrobowych lub obu gałęzi żyły wrotnej. Oczekiwana resekcyjność po wykazaniu odpowiedzi na chemioterapię nie była rozważana jako kryterium włączenia, stąd chorzy z rozproszonymi (ang. <i>diffused</i>) przerzutami wątrobowymi byli również włączani, bez względu na to, czy badacz przewidywał wystąpienie resekcyjności po zastosowaniu leczenia. Pacjenci z synchronicznymi przerzutami do wątroby byli kwalifikowani, jeśli guz pierwotny został usunięty przed wdrożeniem chemioterapii). ▪ Brak pozawątrobowych przerzutów ▪ Stan sprawności według skali Karnofsky'ego: \geq 80% ▪ Odpowiednia czynność wątroby, nerek i szpiku kostnego 												
Główne kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniejsza chemioterapia (z wyjątkiem chemioterapii adjuwantowej w odstępie \geq 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania) ▪ Wcześniejsza terapia celowana na EGFR ▪ Współwystępująca terapia antynowotworowa ▪ Istotna klinicznie choroba wieńcowa, choroba zapalna jelit ▪ Nowotwory złośliwe w wywiadzie 												
Charakterystyka populacji (ogółem)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Mediana wieku (IQR) [lata]</th> <th>Kryterium braku resekcyjności, n (%)</th> <th>Mutacja, n (%)</th> <th>Chemioterapia adjuwantowa, n(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CET+FOLFOX (N = 56)</td> <td>65,1 (56,8; 70,7)</td> <td>Techniczna nieresekcyjność: 31 (55,4%) \geq 5 przerzutów: 25 (44,6%)</td> <td>KRASwt: 35 (62,5%) KRASwt/BRAFwt: 33 (58,9%) 6 (10,7%)</td> </tr> <tr> <td>CET+FOLFIRI (N = 55)</td> <td>62,0 (56,1; 68,1)</td> <td>Techniczna nieresekcyjność: 30 (54,5%) \geq 5 przerzutów: 25 (45,5%)</td> <td>KRASwt: 35 (45,5%) KRASwt/BRAFwt: 34 (61,8%) 12 (21,8%)</td> </tr> </tbody> </table>	Mediana wieku (IQR) [lata]	Kryterium braku resekcyjności, n (%)	Mutacja, n (%)	Chemioterapia adjuwantowa, n(%)	CET+FOLFOX (N = 56)	65,1 (56,8; 70,7)	Techniczna nieresekcyjność: 31 (55,4%) \geq 5 przerzutów: 25 (44,6%)	KRASwt: 35 (62,5%) KRASwt/BRAFwt: 33 (58,9%) 6 (10,7%)	CET+FOLFIRI (N = 55)	62,0 (56,1; 68,1)	Techniczna nieresekcyjność: 30 (54,5%) \geq 5 przerzutów: 25 (45,5%)	KRASwt: 35 (45,5%) KRASwt/BRAFwt: 34 (61,8%) 12 (21,8%)
Mediana wieku (IQR) [lata]	Kryterium braku resekcyjności, n (%)	Mutacja, n (%)	Chemioterapia adjuwantowa, n(%)										
CET+FOLFOX (N = 56)	65,1 (56,8; 70,7)	Techniczna nieresekcyjność: 31 (55,4%) \geq 5 przerzutów: 25 (44,6%)	KRASwt: 35 (62,5%) KRASwt/BRAFwt: 33 (58,9%) 6 (10,7%)										
CET+FOLFIRI (N = 55)	62,0 (56,1; 68,1)	Techniczna nieresekcyjność: 30 (54,5%) \geq 5 przerzutów: 25 (45,5%)	KRASwt: 35 (45,5%) KRASwt/BRAFwt: 34 (61,8%) 12 (21,8%)										
Wyjściowe różnice między grupami	Pomiędzy badanymi grupami (populacja ogółem) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.												
Przeptyw chorych	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Randomizacja (populacja ITT)</th> <th>Chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia (populacja oceny bezpieczeństwa)</th> <th>Populacja oceny głównego punktu końcowego (populacja ITT)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CET+FOLFOX</td> <td>56</td> <td>54 (96,4%)</td> </tr> <tr> <td>CET+FOLFIRI</td> <td>55</td> <td>55 (100%)</td> </tr> </tbody> </table>	Randomizacja (populacja ITT)	Chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia (populacja oceny bezpieczeństwa)	Populacja oceny głównego punktu końcowego (populacja ITT)	CET+FOLFOX	56	54 (96,4%)	CET+FOLFIRI	55	55 (100%)			
Randomizacja (populacja ITT)	Chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia (populacja oceny bezpieczeństwa)	Populacja oceny głównego punktu końcowego (populacja ITT)											
CET+FOLFOX	56	54 (96,4%)											
CET+FOLFIRI	55	55 (100%)											

CELIM (publikacja: *Folprecht 2010 i Folprecht 2014*)

Ogółem 111 109 (98,2%) 106 (95,5%)

Wyniki

Analiza skuteczności

KRASwt (CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI)

mediana PFS [miesiące]: 12,1 (5,2; 19,1) vs 11,5 (8,8; 14,1), HR = 1,13 (0,69; 1,85)

mediana OS [miesiące]: 36,1 (21,1; 51,1) vs 41,6 (22,6; 60,6), HR = 0,86 (0,48; 1,53)

Analiza bezpieczeństwa

Ponieważ w próbie nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa porównania schematów CET+FOLFOX oraz CET+FOLFIRI w docelowych dla niniejszego raportu podgrupach, nie zostało ono opisane.

Uwagi

- randomizacja przeprowadzona przy użyciu wygenerowanej komputerowo listy ze stratyfikacją uwzględniającą kryterium resekcyjności, liczbę przerzutów wątrobowych, użycie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) w ocenie resekcyjności oraz status ekspresji receptorów EGFR;
- procedurę randomizacji zlecono zewnętrznemu podmiotowi, który przeprowadził randomizację przy pomocy komputerowo generowanych list
- ocena wielkości przerzutów wątrobowych za pomocą tomografii komputerowej (CT) była wykonywana w zaślepieniu

16.9.4 Badania bez randomizacji

Tabela 101. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Degirmencioglu 2019*.

Degirmencioglu 2019

Metodyka

Rodzaj badania Retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną

Zaślepienie Brak

Skala NOS 7/9 (Dobór pacjentów: 4/4,
Czynniki zakłócające: 0/2,
Ocena efektów zdrowotnych: 3/3)

Klasyfikacja AOTMiT IIID

Liczba ośrodków 18 (Turcja) Sponsor bd.

Okres obserwacji Nie dotyczy – próba miała charakter retrospektywny.

Oszacowanie wielkości próby Nie przedstawiono.

Analiza statystyczna Przyjęto poziom istotności $p = 0,05$. Do analizy użyto testu chi-kwadrat, t-testu Studenta i U-testu Manna-Whitneya, w zależności od liczebności grup. Analizy jednoczynnikowe i wieloczynnikowe przeprowadzono przy pomocy analizy korelacji Spearmana, a PFS i OS oszacowane były z pomocą metody Kaplana-Meiera. Dla porównań międzygrupowych użyto poprawki Bonferroniego ($p < 0,017$ uznano za istotne) ze względu na mniejszą liczbę pacjentów i krótszy okres obserwacji w grupie pacjentów leczonych panitumumabem.

Punkty

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)
- przeżycie całkowite (OS), w tym OS roczny, 3-letni i 5-letni

Degirmencioglu 2019

końcowe • bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

Pacjenci otrzymywali cetuksymab, panitumumab lub bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI lub FOLFOX (łącznie możliwe było 6 różnych schematów leczenia). Nie opisano szczegółowo dawkowania poszczególnych leków, podano jedynie informację, że schematy stosowane w poszczególnych ośrodkach uczestniczących w badaniu uznane zostały za standardowe.

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> przerzutowy rak jelita grubego histopatologiczne rozpoznanie gruczolakoraka z obecnym genem <i>KRAS</i> typu dzikiego chemioterapia skojarzona z bewacyzumabem, cetuksymabem lub panitumumabem zastosowana w I linii leczenia dostępna dokumentacja medyczna
---------------------------	---

Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono
-----------------------------	---

Charakterystyka populacji	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Położenie guza, n (%)	Obecność przerzutów w momencie diagnozy, n (%)	Schemat chemioterapii, n (%)	Leczenie celowane, n (%)		
Całkowita populacja badania (N = 238)	58,0 (10,9)	153 (64,5%)	Odbytnica	89 (37,4%)	150 (65,0%)	Bewacyzumab	114 (47,9%)	
			Zgięcie odbytniczo-esciczne	66 (27,7%)		FOLFIRI: 156 (57,1%) FOLFOX: 102 (42,9%)	Panitumumab	52 (13,4%)
			Okrężnica wstępująca	28 (11,8%)		Cetuksymab	92 (38,7%)	

Wyjściowe różnice między grupami

W publikacji podano tylko charakterystykę dla zbiorczej populacji badania.

Wyniki

Analiza skuteczności (CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX, 30 vs 21):**Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS):**

- liczba zdarzeń, n (%): 7 (23,3%) vs 10 (47,6%)
- mediana (95% CI) [mies.]: 29,1 (21,6; 36,5) vs 22,4 (12,2; 32,6)

Przeżycie ogólne (OS):

- liczba zdarzeń, n (%): 9 (30,0%) vs 10 (47,6%)
- mediana (95% CI) [mies.]: 26,0 (10,0; 32,0) vs 26,8 (16,0; 35,5)
- przeżycie całkowite 1-roczone (%): 88,7% vs 70,6%
- przeżycie całkowite 3-letnie (%): 26,6% vs 42,4%

Analiza skuteczności (CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI, 30 vs 62):**Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS):**

- liczba zdarzeń, n (%): 7 (23,3%) vs 39 (62,9%)
- mediana (95% CI) [mies.]: 29,1 (21,6; 36,5) vs 18,0 (11,7; 24,3)

Degirmencioglu 2019**Przeżycie ogólne (OS):**

- liczba zdarzeń, n (%): 9 (30,0%) vs 15 (24,2%)
- mediana (95% CI) [mies.]: 26,0 (10,0; 32,0) vs 48,2 (40,0; 56,3)
- przeżycie całkowite 1-roczone (%): 88,7% vs 96,4%
- przeżycie całkowite 3-letnie (%): 70,6% vs 65,8%

Analiza bezpieczeństwa:

Ze względu na brak właściwego porównania między grupami CET+FOLFOX, PAN+FOLFOX oraz CET+FOLFIRI, w niniejszym raporcie nie było możliwe zaprezentowanie danych dotyczących bezpieczeństwa.

Uwagi

- w publikacji *Degirmencioglu 2019* przedstawiono zbiorczą charakterystykę dla całej populacji badania, nie przedstawiono oddzielnych danych dla podgrup leczonych poszczególnymi schematami chemioterapii czy też przeciwciałami monoklonalnymi

Tabela 102. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Köstek 2019*.**Köstek 2019****Metodyka**

Rodzaj badania retrospektywne badanie opisowe bez grupy kontrolnej

Zaślepienie Brak

Skala NOS Skala NICE: 3/8

Klasyfikacja AOTMiT III E

Liczba ośrodków bd.

Sponsor brak

Okres obserwacji Mediana 14,7 (zakres 7,9-19,7) miesiąca (dla całej populacji)

Oszacowanie wielkości próby Brak

Analiza statystyczna Wyniki przedstawiono opisowo, w postaci średnich i odchyłeń standardowych i zakresów, lub liczby zdarzeń i ich częstości. Analizę PFS oraz OS przeprowadzono przy użyciu estymatora Kaplan-Meira, z analizą Cox'a dla określenia czynników prognostycznych OS i PFS

- Punkty końcowe**
- ocena utraty masy mięśniowej
 - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)
 - przeżycie całkowite (OS)

Interwencja i komparatory

Pacjenci otrzymywali cetuksymab lub panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX lub FOLFIRI, w I lub II linii leczenia (nie przedstawiono szczegółowych informacji odnośnie dawkowania)

Leczenie I linii w uwzględnianych w niniejszej analizie schematach otrzymywało:

CET+FOLFOX: 6/56 (10,7%) chorych

PAN+FOLFOX: 6/56 (10,7%) chorych

CET+FOLFIRI: 2/56 (3,6%) chorych

Populacja

Kryteria ▪ przerzutowy rak jelita grubego

Köstek 2019

włączenia	<ul style="list-style-type: none"> brak mutacji genu RASwt 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> kolejny nowotwór pierwotny brak wyjściowego lub przynajmniej jednego z kolejnych wyników obrazowania CT stwierdzenie w kolejnych badaniach CT progresji choroby 			
Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (IQR)	Płeć męska, n (%)	ECOG, n (%)	Linia leczenia, n (%)
Całkowita populacja badania (N = 56)	61 (59; 63)	37 (66,1%)	0: 42 (75,0%) 1: 14 (25,0%)	I linia: 18 (32,1%) II linia: 38 (67,9%)

Wyniki**Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS):**

- PAN+FOLFOX vs CET+FOLFOX: 1,77 (95% CI: 0,27; 11,3), p = 0,54
- CET+FOLFIRI vs CET+FOLFOX: 0,62 (95% CI: 0,06; 5,64), p = 0,67

Przeżycie całkowite (OS)

- PAN+FOLFOX vs CET+FOLFOX: 1,00 (95% CI: 0,17; 5,89), p = 0,99
- CET+FOLFIRI vs CET+FOLFOX: 0,63 (95% CI: 0,07; 5,73), p = 0,68

Uwagi

- Badanie było niskiej jakości i jego celem nie było bezpośrednio ocenienie różnic w grupie CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX lub CET+FOLFIRI; liczebność tych podgrup była bardzo niska, co przekłada się na niską wiarygodność uzyskanych wyników i utrudnione wnioskowanie o wzajemnej skuteczności badanych schematów
- W badaniu wyniki przedstawiono względem leczenia CET+FOLFOX jako referencji, nie stwierdzono istotności statystycznej różnic w ocenie OS oraz PFS

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	23
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	24
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	24
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	25
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).	31
Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych, ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa cetuksymabu z chemioterapią oraz panitumumabu z chemioterapią.	32
Tabela 7. Ocena wiarygodności zewnętrznej badań <i>OPUS</i> , <i>TAILOR</i> oraz <i>PRIME</i>	51
Tabela 68. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach <i>OPUS</i> , <i>TAILOR</i> i <i>PRIME</i>	53
Tabela 9. Podsumowanie definicji ocenianych punktów końcowych w badaniach uwzględnionych w analizie.	55
Tabela 10. Przeżycie wolne od progresji choroby, populacja RASwt, badania <i>OPUS</i> , <i>TAILOR</i> oraz <i>PRIME</i>	56
Tabela 11. Przeżycie całkowite, populacja RASwt, badania <i>OPUS</i> , <i>TAILOR</i> oraz <i>PRIME</i>	58
Tabela 12. Obiektywna odpowiedź na leczenie, populacja RASwt, badania <i>OPUS</i> , <i>TAILOR</i> oraz <i>PRIME</i>	59
Tabela 13. Poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie, populacja RASwt, badanie <i>OPUS</i> (<i>Bokemeyer 2015</i>).	60
Tabela 14. Przeżycie wolne od progresji choroby, populacja KRASwt, badania <i>OPUS</i> i <i>PRIME</i>	61
Tabela 15. Częstości PFS w danym punkcie czasowym, populacja KRASwt, badanie <i>OPUS</i>	62
Tabela 16. Przeżycie całkowite, populacja KRASwt, badania <i>OPUS</i> i <i>PRIME</i>	62
Tabela 17. Częstości OS w danym punkcie czasowym, populacja KRASwt, badanie <i>OPUS</i>	63
Tabela 18. Obiektywna odpowiedź na leczenie, populacja KRASwt, badania <i>OPUS</i> i <i>PRIME</i>	63
Tabela 19. Poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie, populacja KRASwt, badanie <i>OPUS</i> (<i>Bokemeyer 2015</i>).	64
Tabela 20. Przeżycie wolne od progresji choroby, populacja RAS/BRAFwt, badania <i>OPUS</i> , <i>TAILOR</i> oraz <i>PRIME</i>	65
Tabela 21. Przeżycie wolne od progresji choroby, populacja KRAS/BRAFwt, badanie <i>OPUS</i>	66
Tabela 22. Częstości PFS w danym punkcie czasowym, populacja KRAS/BRAFwt, badania <i>OPUS</i> i <i>PRIME</i>	66
Tabela 23. Przeżycie całkowite, populacja RAS/BRAFwt, badania <i>OPUS</i> i <i>PRIME</i>	66
Tabela 24. Przeżycie całkowite, populacja KRAS/BRAFwt, badania <i>OPUS</i>	67
Tabela 25. Częstości OS w danym punkcie czasowym, populacja KRAS/BRAFwt, badanie <i>OPUS</i>	67
Tabela 26. Obiektywna odpowiedź na leczenie, populacja RAS/BRAFwt oraz KRAS/BRAFwt, badanie <i>OPUS</i>	68

Tabela 27. Poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie, populacja KRAS/BRAFwt oraz RAS/BRAFwt, badanie <i>OPUS</i> (Bokemeyer 2015).	68
Tabela 28. Jakiegokolwiek AEs – populacja RASwt; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.....	71
Tabela 29. AEs 3-4 stopnia – populacja RASwt; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.....	71
Tabela 30. SAEs – populacja RASwt; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.	72
Tabela 31. Neutropenia ≥ 3 stopnia – populacja RASwt; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.....	73
Tabela 32. Parestezja ≥ 3 stopnia – populacja RASwt; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.	74
Tabela 33. Wysypka ≥ 3 stopnia – populacja RASwt; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.	74
Tabela 34. Biegunka ≥ 3 stopnia – populacja RASwt; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.....	76
Tabela 35. Zmęczenie ≥ 3 stopnia – populacja RASwt; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.	77
Tabela 36. Neutropenia ≥ 3 stopnia – szersza populacja; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.....	77
Tabela 37. Skórne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia – szersza populacja; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.	79
Tabela 38. Biegunka ≥ 3 stopnia – szersza populacja; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.	80
Tabela 39. Zmęczenie ≥ 3 stopnia – szersza populacja; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.....	81
Tabela 40. Zapalenie błony śluzowej ≥ 3 stopnia– szersza populacja; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.	81
Tabela 41. Gorączka neutropeniczna ≥ 3 stopnia–szersza populacja; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.	82
Tabela 42. Hipokaliemia ≥ 3 stopnia– szersza populacja; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.	83
Tabela 43. Hipomagnezemia ≥ 3 stopnia–szersza populacja; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.	84
Tabela 44. Neurotoksyczność ≥ 3 stopnia– szersza populacja; CET/PAN+FOLFOX vs FOLFOX.	84
Tabela 45. Leukopenia w ≥ 3 stopniu nasilenia – populacja RASwt/KRASwt; CET+FOLFOX vs FOLFOX, badania <i>OPUS</i> i <i>TAILOR</i>	85
Tabela 46. Trombocytopenia w ≥ 3 stopniu nasilenia – populacja bezpieczeństwa (KRASwt/RASwt); CET+FOLFOX vs FOLFOX, badania <i>OPUS</i> i <i>TAILOR</i>	86
Tabela 47. Wysypka trądzikopodobna w ≥ 3 stopniu nasilenia – populacja bezpieczeństwa (RASwt); CET+FOLFOX vs FOLFOX, badania <i>OPUS</i> i <i>TAILOR</i>	87
Tabela 48. Reakcje związane z wlewem w ≥ 3 stopniu nasilenia – populacja KRASwt/RASwt; CET+FOLFOX vs FOLFOX, badania <i>OPUS</i> i <i>TAILOR</i>	87
Tabela 49. AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia – populacja bezpieczeństwa (RASwt); CET+FOLFOX vs FOLFOX, badanie <i>TAILOR</i>	88
Tabela 50. AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia – populacja RASwt; CET+FOLFOX vs FOLFOX, badanie <i>OPUS</i>	89
Tabela 51. AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia – populacja KRASwt; CET+FOLFOX vs FOLFOX, badanie <i>OPUS</i>	89
Tabela 52. AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia – populacja KRAS/BRAFwt; CET+FOLFOX vs FOLFOX, badanie <i>OPUS</i>	90
Tabela 53. AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia – populacja bezpieczeństwa ogółem; CET+FOLFOX vs FOLFOX, badanie <i>OPUS</i>	92

Tabela 54. AEs w bez względu na stopień nasilenia – populacja bezpieczeństwa (RASwt); CET+FOLFOX vs FOLFOX, badanie <i>TAILOR</i>	93
Tabela 55. Charakterystyka metodyki badania <i>Degirmencioglu 2019</i> , CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX oraz vs CET+FOLFIRI.	96
Tabela 56. Zestawienie kryteriów selekcji pacjentów w badaniu bez randomizacji <i>Degirmencioglu 2019</i>	97
Tabela 57. Charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu bez randomizacji <i>Degirmencioglu 2019</i>	98
Tabela 58. Przeżycie wolne od progresji choroby; CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX vs CET+FOLFIRI; badanie <i>Degirmencioglu 2019</i>	99
Tabela 59. Przeżycie całkowite; CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX vs CET+FOLFIRI; badanie <i>Degirmencioglu 2019</i> . .	100
Tabela 60. Charakterystyka metodyki badania <i>Köstek 2019</i> , CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX / CET+FOLFIRI.	102
Tabela 61. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS), populacja <i>RASwt; Köstek 2019</i> , CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX/CET+FOLFIRI.	103
Tabela 62. Ocena wiarygodności zewnętrznej badań <i>Degirmencioglu 2019</i> oraz <i>Köstek 2019</i>	104
Tabela 63. Charakterystyka metodyki badań <i>CECOG (Ocvirk 2010)</i> i <i>CELIM (Folprecht 2010, Folprecht 2014)</i> , CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI	107
Tabela 64. Przepływ pacjentów w badaniach <i>CECOG (Ocvirk 2010)</i> i <i>CELIM (Folprecht 2010)</i>	108
Tabela 65. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach <i>CECOG</i> i <i>CELIM</i> , CER+FOLFOX vs CET+FOLFIRI, przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i>	110
Tabela 66. Kryteria selekcji chorych do badania <i>CECOG</i> i <i>CELIM</i> ; CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI.	113
Tabela 67. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w populacji <i>KRASwt</i> ; CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI; <i>CECOG (Ocvirk 2010)</i> i <i>CELIM (Folprecht 2010)</i>	114
Tabela 68. Ocena wiarygodności zewnętrznej badań <i>CECOG</i> i <i>CELIM</i>	118
Tabela 69. Charakterystyka interwencji stosowanych w badaniach <i>CECOG (Ocvirk 2010)</i> i <i>CELIM (Folprecht 2010, Folprecht 2014)</i>	119
Tabela 70. Definicje punktów końcowych stosowanych w badaniach <i>CECOG (Ocvirk 2010)</i> i <i>CELIM (Folprecht 2010)</i>	120
Tabela 71. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), populacja <i>KRASwt</i> ; CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI; badania <i>CECOG (Ocvirk 2010)</i> i <i>CELIM (Folprecht 2014)</i>	121
Tabela 72. Częstości PFS w danym punkcie czasowym, populacja <i>KRASwt</i> , badanie <i>CECOG</i>	122
Tabela 73. Przeżycie całkowite (OS); populacja <i>KRASwt</i> ; CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI; badanie <i>CECOG (Ocvirk 2010)</i> i <i>CELIM (Folprecht 2014)</i>	122
Tabela 74. Częstości OS w danym punkcie czasowym, populacja <i>KRASwt</i> , badanie <i>CECOG</i>	123
Tabela 75. Odpowiedź na leczenie; populacja <i>KRASwt</i> ; CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI; badanie <i>CECOG (Ocvirk 2010)</i>	123

Tabela 76. Poszczególne AEs w stopniu 3/4; populacja KRASwt; CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI; badanie <i>CECOG (Ocvirk 2010)</i>	124
Tabela 77. Szczególne kategorie AEs; populacja KRASwt; CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI; badanie <i>CECOG (Ocvirk 2010)</i>	125
Tabela 78. Zestawienie ocenianych punktów końcowych, wykorzystanego modelu oraz wprowadzanych danych wyjściowych.	128
Tabela 79. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny skuteczności klinicznej (PFS/OS).	130
Tabela 80. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla częstości występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, populacja RASwt.	131
Tabela 81. Wyniki porównania pośredniego – analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia, CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX – populacja chorych RASwt.	132
Tabela 82. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia – populacja chorych RASwt.	134
Tabela 83. Wyniki porównania pośredniego – analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia, CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX – populacja chorych RASwt.	135
Tabela 84. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia – szersza populacja chorych <i>KRAS/RASwt</i>	136
Tabela 85. Wyniki porównania pośredniego – analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia – szersza populacja chorych <i>KRAS/RASwt</i>	138
Tabela 86. Zestawienie zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas terapii cetuksymabem (<i>ChPL Erbitux 2020</i>).	140
Tabela 87. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.	168
Tabela 88. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	169
Tabela 89. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	169
Tabela 90. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).	171
Tabela 91. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).	173
Tabela 92. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).	176
Tabela 93. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	190
Tabela 94. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	190
Tabela 95. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ...	191
Tabela 96. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>OPUS</i>	193
Tabela 97. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>TAILOR</i>	197

Tabela 98. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>PRIME</i>	200
Tabela 99. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>CECOG</i>	204
Tabela 100. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>CELIM</i>	207
Tabela 101. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Degirmencioglu 2019</i>	209
Tabela 102. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Köstek 2019</i>	211

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	37
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach <i>OPUS</i> , <i>TAILOR</i> i <i>PRIME</i>	43
Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>CECOG (Ocvirk 2010)</i> i <i>CELIM (Folprecht 2010, Folprecht 2014)</i> ; CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI.	111
Wykres 4. Podsumowanie wyników porównania pośredniego; skuteczność kliniczna; CET+FOLFOX vs PAN + FOLFOX.	133
Wykres 5. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia – populacja chorych RASwt.	136
Wykres 6. Podsumowanie wyników porównania pośredniego – analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia –szersza populacja chorych KRAS/RASwt.	139

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- APD Erbitux 2020** Analiza problemu decyzyjnego: Erbitux (cetuksymab) w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego. Aestimo Kraków 2020 r
- Bokemeyer 2009** Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology* 2009; 27(5):663-671
- Bokemeyer 2011** Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zube A, Celik I, Schlichting M, Koralewski P. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The OPUS study. *Ann Oncol* 2011; 22(7):1535-1546
- Bokemeyer 2015** Bokemeyer C, Kohne CH, Ciardiello F, Lenz HJ, Heinemann V, Klinkhardt U, Beier F, Duecker K, van Krieken JH, Tejpar S. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2015; 51(10):1243-1252
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- ChPL Erbitux 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Erbitux.
Dostępne online pod adresem:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erbitux>
Data ostatniego dostępu 31.01.2020
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Degirmencioglu 2019** Degirmencioglu S, Tanriverdi O, Menekse S, Dogan M, Hacıoglu B, Oktay E, Erdem D, Arpacı E, Uluc BO, Turhal S, Yılmaz M, Pilancı KN, Sakin A, Araz M, Cokmert S, Ozdemir O, Sen E, Nayir E. A retrospective analysis on first-line bevacizumab, cetuximab, and panitumumab-containing regimens in patients with RAS-wild metastatic colorectal cancer: A Collaborative Study by Turkish Oncology Group (TOG). *J BUON* 2019; 24(1):136-142
- Dias 2016** Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. NICE DSU technical support document 2: generalised linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials . Wrzesień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/centres/cresyda/mpes/mtc/>.
Data ostatniego dostępu: 26.11.2018 r.
- Douillard 2010** Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *Journal of clinical oncology* 2010; 28(31):4697-4705
- Douillard 2013** Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in

colorectal cancer. *New England journal of medicine* 2013; 369(11):1023-1034

- Douillard 2014** Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology* 2014; 25(7):1346-1355
- Douillard 2015** Douillard JY, Siena S, Peeters M, Koukakis R, Terwey JH, Tabernero J. Impact of early tumour shrinkage and resection on outcomes in patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2015; 51(10):1231-1242
- Ehrenberg 2018** Ehrenberg R, Halama N. FOLFOX plus cetuximab in first-line therapy of advanced colorectal cancer. *Ann Transl Med.* 2018;6(Suppl 2). doi:10.21037/atm.2018.11.22.
- EMA 2020** European Medicines Agency. Erbitux (cetuximab). Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erbitux>
Data ostatniego dostępu: 31.01.2020 r.
- ESMO 2020** Zestawienie porównawcze skal oceniających sprawność pacjenta: ECOG oraz Karnofsky'ego. Dostęp on-line pod adresem: <https://oncologypro.esmo.org/oncology-in-practice/practice-tools/performance-scales>
Data ostatniego dostępu: 12.03.2020 r.
- EudraVigilance 2020** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: http://www.adrreports.eu/pl/search_subst.html#
Data ostatniego dostępu: 31.01.2020 r.
- FDA 2020** Food and Drug Administration. Erbitux (cetuximab). Dostępny on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125084s273lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 31.01.2020 r.
- FDA 2020a** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp on-line pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/8eef7d83-7945-4091-b349-e5c41ed49f99/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 31.01.2020 r.
- Folprecht 2010** Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, Raab HR, Weitz J, Lordick F, Hartmann JT, Stoehlmacher-Williams J, Lang H, Trarbach T, Liersch T, Ockert D, Jaeger D, Steger U, Suedhoff T, Rentsch A, Kohne CH. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). *Ann Oncol* 2014; 25(5):1018-1025.
- Folprecht 2014** Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoehlmacher J, Weitz J, Konopke R, Stroszczyński C, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Kohne CH. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1):38-47.
- Hawkins 2009** Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. *Value Health.* 2009;12(6):996-1003.
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.

- Huxley 2017** Huxley N, Crathorne L, Varley-Campbell J, Tikhonova I, Snowsill T, Briscoe S, Peters J, Bond M, Napier M, Hoyle M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (review of technology appraisal no. 176) and panitumumab (partial review of technology appraisal no. 240) for previously untreated metastatic colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2017; 21(38):1-294
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Köstek 2019** Kostek O, Demircan N C, Gokyer A, Kucukarda A, Sunal B S, Hacioglu M B, Eslame H, Solak S, Yilmaz E, Uzunoglu S, Tuncbilek N, Cicin I, Erdogan B. Skeletal muscle loss during anti-EGFR combined chemotherapy regimens predicts poor prognosis in patients with RAS wild metastatic colorectal cancer. *Clin Transl Oncol* 2019; 21(11):1510-1517
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
- Lu 2004** Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*. 2004;23(20):3105-3124.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Ocvirk 2010** Ocvirk J, Brodowicz T, Wrba F, Ciuleanu TE, Kurteva G, Beslija S, Koza I, Pápai Z, Messinger D, Yilmaz U, et al. Cetuximab plus FOLFOX6 or FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: CECOG trial. *World journal of gastroenterology* 2010; 16(25):3133-3143
- Oliner 2013** Oliner KS, Douillard J-Y, Siena S, Tabernero J, Burkes RL, Barugel ME, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocáková I, Ruff P, Blasinska-Morawiec M, Smakal M, Williams RT, Rong A, Wiezorek JS, Sidhu R, Patterson SD. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in the phase III PRIME study of panitumumab (pmab) plus FOLFOX versus FOLFOX as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC). *JCO*. 2013;31(15_suppl):3511-3511. doi:10.1200/jco.2013.31.15_suppl.3511.
- Petrelli 2018** Petrelli F, Ardito R, Ghidini A, Zaniboni A, Ghidini M, Barni S, Tomasello G. Different Toxicity of Cetuximab and Panitumumab in Metastatic Colorectal Cancer Treatment: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncology (switzerland)* 2018; 94(4):191-199.
- PRAC 2020** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-february-2014_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 31.01.2020 r.
- Qin 2018** Qin S, Li J, Wang L, Xu J, Cheng Y, Bai Y, Li W, Xu N, Lin L-Z, Wu Q, et al. Efficacy and tolerability of first-line cetuximab plus leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the open-label, ran-

domized, phase III TAILOR trial. *Journal of clinical oncology* 2018; 36(30):3031-3039

- Qin 2018a** Qin S, Guo W, Xu J-M, Li Q, Cheng Y, Liu TS, Chen J, Chen W-F, Li J. Final overall survival (OS) analysis of first-line (1L) FOLFOX-4 ± cetuximab (cet) in patients (pts) with RAS wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC) in the phase 3 TAILOR trial. *JCO*. 2018;36(15_suppl):3521-3521. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3521.
- Schwartzberg 2014** Schwartzberg L. S., Rivera F., Karthaus M., Fasola G., Canon J.-L., Hecht J. R., Yu H., Oliner K. S., Go W. Y. . PEAK: A Randomized, Multicenter Phase II Study of Panitumumab Plus Modified Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) or Bevacizumab Plus mFOLFOX6 in Patients With Previously Untreated, Unresectable, Wild-Type KRAS Exon 2 Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 32(21), 2240–2247
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Tournigand 2004** Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229-237.
- URPL 2020** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostępny on-line pod adresem: <http://urpl.gov.pl/pl/search/node/cetuksymab>
Data ostatniego dostępu: 31.01.2020 r.
- Wells 2009** Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- WHO-UMC 2020** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 31.01.2020 r.