



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 73/2011 z dnia 8 sierpnia 2011 r.
w sprawie niezasadności zakwalifikowania świadczenia opieki
zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu
substancji czynnej panitumumab” w ramach terapeutycznego
programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej panitumumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego.

Uzasadnienie

Zgodnie z aktualnie dostępnymi najlepszymi dowodami naukowymi leczenie panitumumabem pozwala na nieznaczne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji, nie wykazano natomiast korzystnego wpływu leczenia panitumumabem w III linii terapii uogólnionego raka jelita grubego na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego pacjentów ani na jakość życia leczonych. Negatywne stanowisko wobec finansowania panitumumabu nie spowoduje ograniczenia dostępności skutecznego leczenia dla pacjentów w populacji docelowej, ponieważ w tej samej populacji może być stosowany inny lek celowany (cetuksymab), w przypadku którego wykazano zarówno korzystny wpływ na przeżycie całkowite, jak i jakość życia pacjentów.

Terapia panitumumabem jest tańsza od leczenia cetuksymabem, jednak analiza minimalizacji kosztów zasadna jest jedynie w przypadkach, w których porównywane leki są klinicznie równoważne. W rozpatrywanym przypadku niższy koszt terapii panitumumabem związany jest również z uzyskaniem mniejszej korzyści zdrowotnej niż z terapii cetuksymabem, wobec czego niższa cena leku nie stanowi wystarczającej przesłanki dla finansowania panitumumabu.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 08.04.2011 r., znak: MZ-PL-460-8365-407/■/11 i raportu opracowanego przez Agencję Oceny Technologii Medycznych¹.

Rada Konsultacyjna rozpatrywała zasadność finansowania panitumumabu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego we wrześniu 2010 r. Rada uznała wówczas za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego



z uwzględnieniem wpływu mutacji *KRAS* przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) jako III linii leczenia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ”, jako świadczenia gwarantowanego, zalecając jednocześnie dalsze finansowanie panitumumabu jako chemioterapii niestandardowej, stworzenie nowego programu zdrowotnego uwzględniającego zasady oznaczania mutacji genu *KRAS* oraz ponowną ocenę efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tego preparatu w oparciu o nowe doniesienia.²

Niniejsza ocena dotyczy nowego, zmienionego projektu programu zdrowotnego.³

Jeden z członków Rady złożył zdanie odrębne¹³ od przegłosowanego stanowiska Rady (omówione poniżej).

Problem zdrowotny

Proponowany program zdrowotny adresowany jest do chorych z zaawansowanym (obecność przerzutów) rakiem jelita grubego (Wg ICD-10: C18-C20 – rak okrężnicy, rak zgięcia esiczo-odbytniczego, rak odbytnicy). Zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do programu, do leczenia panitumumabem mają być kwalifikowani dorośli chorzy z rozpoznaniem histologicznym raka jelita grubego, w potwierdzonym stadium uogólnionym nowotworu (przerzuty w odległych narządach), bez przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, z oceną stopnia sprawności ogólnej 0 lub 1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO, u których potwierdzono prawidłowy stan genu *KRAS* (wykluczenie mutacji w kodonach 12. oraz 13. eksonu 1.) i obecności białka EGFR (przynajmniej w 1% komórek raka). Kwalifikacji do leczenia panitumumabem mają podlegać wyłącznie chorzy, u których nie stosowano wcześniej leków anty-EGFR oraz udokumentowano nieskuteczność wcześniejszej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny i irynotekanu oraz oksaliplatyny (stosowanymi łącznie lub sekwencyjnie).³

Nowotwory jelita grubego należą do najczęściej występujących nowotworów złośliwych u obu płci w Polsce. W 2008 roku w Krajowym Rejestrze Nowotworów zarejestrowano 14,4 tys. zachorowań i 9,9 tys. zgonów spowodowanych nowotworami jelita grubego. Zachorowalność i umieralność wzrastają z wiekiem, ponad 60% zachorowań występuje u osób po 65. roku życia.^{1,4}

Większość nowotworów jelita grubego powstaje ze zmian o charakterze gruczolaków, których wspólną i podstawową cechą jest dysplazja nabłonka. Obraz kliniczny zależy od umiejscowienia nowotworu i może obejmować bóle, obecność krwi w stolcu, wzdęcia, biegunki, zaparcia i zmianę rytmu wypróżnień.⁴

Wskaźnik 5-letniego przeżycia chorych na nowotwory jelita grubego w Polsce wynosi około 30–33% i jest nieco wyższy w przypadku raka odbytnicy w porównaniu z rakiem okrężnicy. W krajach Europy Zachodniej odsetki te sięgają 50%.⁴

Obecna standardowa terapia

W leczeniu uogólnionego raka jelita grubego stosowane są metody obejmujące chemioterapię systemową, chemioterapię regionalną, techniki ablacyjne, paliatywne leczenie chirurgiczne oraz kombinacje różnych metod jednocześnie. Obecnie podejmowanie paliatywnej chemioterapii zaleca się u pacjentów z zadowalającą sprawnością ogólną i wydolnością ważnych narządów oraz bez poważnych chorób współistniejących. U pozostałych chorych właściwe jest prowadzenie leczenia objawowego.⁴

Paliatywna chemioterapia najczęściej podejmowana jest w ramach chemioterapii drugiej linii po niepowodzeniu schematu z udziałem fluorouracylu i folinianu wapnia (leukoworyna). Zaleca się wdrożenie leczenia w chwili wykrycia stanu uogólnienia nowotworu, nawet w przypadku przebiegu bezobjawowego i jego kontynuację do uzyskania odpowiedzi.⁴ W II linii stosowane są schematy z udziałem fluorouracylu w połączeniu z oksaliplatyną lub irynotekaniem; rzadziej kapecytabina

w monoterapii. W III linii można stosować monoterapię fluoropirymidyną lub irynotekaniem lub schematy skojarzone: FOLFIRI/XELIRI, FOLFOX/XELOX, IROX.¹ Wszystkie wymienione leki są refundowane w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

Opcje leczenia w drugiej i kolejnych liniach leczenia obecnie obejmują – zgodnie z polskimi wytycznymi - również terapie celowane: cetuksymab (w monoterapii lub skojarzeniu z irynotekaniem) i panitumumab w monoterapii⁴ – wymienione terapie niestandardowe, w tym bewacyzumab, stanowią przedmiot równoległej oceny Rady Konsultacyjnej, wyniki oceny cetuksymabu i bewacyzumabu zostaną przedstawione w odrębnych stanowiskach.

Paliatywna chemioterapia może prowadzić do wydłużenia przeżycia i okresowej poprawy jakości życia, pod warunkiem prawidłowej kwalifikacji chorych.⁴

Opis świadczenia

Program obejmuje paliatywne leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem: (1) bewacyzumabu skojarzonego z chemioterapią FOLFOX-4 w II linii leczenia po wcześniejszej nieskutecznej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny i irynotekanu oraz (2) cetuksymabu lub panitumumabu w monoterapii po wcześniejszej nieskutecznej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny, irynotekanu i oksaliplatyny.³

Ocenianą interwencją leczniczą jest leczenie panitumumabem (produkt leczniczy Vectibix) w monoterapii.³

Panitumumab jest rekombinowanym w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2, wykazującym duże powinowactwo i specyficzność wobec ludzkiego EGFR. Panitumumab wiąże się z domeną wiążącą ligand EGFR i hamuje autofosforylację receptora wywołowaną przez wszystkie znane ligandy EGFR. Wiązanie panitumumabu do EGFR prowadzi do internalizacji receptora, zahamowania wzrostu komórek, indukcji apoptozy oraz zmniejszonej produkcji interleukiny 8 i czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego.⁵

Gen *KRAS* (ang. *Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog*) koduje małe białko wiążące GTP, zaangażowane w przetwarzanie sygnału. Różnorodność bodźców, w tym bodźce z EGFR aktywują *KRAS*, który z w następstwie pobudza inne białka wewnątrzkomórkowe, które przyczyniają się do proliferacji komórki, jej przeżycia i angiogenezy.⁵

Vectibix (panitumumab) jest wskazany w monoterapii raka jelita grubego z przerzutami, wykazującego ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR, ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*) i gen *KRAS* bez mutacji (typ dziki), po niepowodzeniu leczenia schematami chemioterapii zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatinę i irynotekan.⁵

Aktualnie, panitumumab w leczeniu raka jelita grubego finansowany jest w ramach świadczenia z zakresu programów zdrowotnych „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Efektywność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę efektywności klinicznej (opartą na przeglądzie systematycznym), którą uznano za zgodną z wytycznymi oceny świadczeń opieki zdrowotnej. Jako komparatory dla panitumumabu wskazano [REDACTED].¹

[REDACTED] jedno RCT, w którym leczenie panitumumabem (stosowanym razem z leczeniem objawowym – BSC) porównano z prowadzeniem wyłącznie BSC, u pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym rakiem jelita grubego z ekspresją EGFR, po wcześniejszej terapii

fluoropirymidynami, irynotekaniem i oksaliplatyną.⁶ W odrębnych publikacjach opisano wyniki fazy przedłużonej badania (jedno ramię – wszyscy pacjenci leczeni panitumumabem *open label*) oraz powtórnej, retrospektywnej analizy wyników w podgrupie pacjentów (92%), dla których dostępne były dane dotyczące statusu genu *KRAS*.^{7,8} Zgodnie z wynikami uzyskanymi w zasadniczej fazie badania, leczenie panitumumabem istotnie wydłużyło przeżycie wolne od progresji choroby [HR=0,54 (95% CI: 0,44; 0,66)], zwiększyło prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie (wszystkie uzyskane odpowiedzi były remisjami częściowymi) [OR_{peto}=■ (95% CI: ■)] i stabilizacji choroby [RR=■ (95% CI: ■)]. Nie odnotowano wydłużenia całkowitego przeżycia [HR=1,00 (95% CI: 0,82; 1,22)].^{1,6} Istotnego wpływu dodania panitumumabu do BSC nie wykazały również wyniki przedłużonej fazy badania.^{1,7} W analizie w podgrupach pacjentów, wyodrębnionych pod względem statusu genu *KRAS* („typ dziki” vs mutacja), potwierdzono korzystny wpływ leczenia panitumumabem na przeżycie bez progresji u pacjentów bez mutacji genu *KRAS* [HR=0,45 (95% CI: 0,34; 0,59)], natomiast w grupie z mutacją nie obserwowano wydłużenia PFS [HR=0,99 (95% CI: 0,73; 1,36)]. Status genu *KRAS* nie różnicował natomiast wyników leczenia pod względem wpływu na przeżycie całkowite – w żadnej z podgrup nie wykazano istotnego wydłużenia OS poprzez zastosowanie panitumumabu (wartości HR w obu grupach były bliskie 1).^{1,8}

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących wyniki leczenia panitumumabem z ■ podmiot odpowiedzialny przedstawił ■

■ Należy zauważyć, że miarodajne porównanie grup referencyjnych (BSC) w badaniach źródłowych dla panitumumabu i cetuksymabu nie było możliwe, ze względu m. in. na brak w publikacjach danych dotyczących mediany OS w grupie BSC w badaniu dla panitumumabu oraz brak mediany PFS w grupie BSC w badaniu dla cetuksymabu. Ponadto badanie źródłowe dla cetuksymabu wskazuje na istotne wydłużenie OS u leczonych cetuksymabem (szczegółowe wyniki podano w stanowisku Rady Konsultacyjnej dotyczącym cetuksymabu) – analogicznego efektu nie wykazano w przypadku panitumumabu.

Polska Unia Onkologii zaleca rozważenie zastosowania panitumumabu w leczeniu II lub kolejnych linii u chorych bez mutacji genu *KRAS*, lek ten wymieniono jako jedną z opcji terapeutycznych również w wytycznych ESMO i NCCN.^{4,9-11} *Prescrire* zwraca uwagę na niewielką korzyść kliniczną ze stosowania panitumumabu, przy poważnych działaniach niepożądanych.¹²

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu RCT stosowanie panitumumabu było związane z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia dermatologicznych działań niepożądanych ogółem niż BSC [RR=■ (95% CI: ■); NNH=■ (95% CI: ■)]. Działania niepożądane związane z zaburzeniami skóry i tkanki podskórnej wystąpiły u 90% pacjentów z grupy panitumumabu oraz u ok. 9% w grupie BSC. Hipomagnezemia została stwierdzona u ok. 35,8% z grupy panitumumabu oraz u ok. 1% pacjentów z grupy BSC. U wszystkich pacjentów włączonych do fazy przedłużonej badania wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Jakikolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło u 53% pacjentów natomiast jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane w stopniu ogólnym wystąpiło u 92% pacjentów.^{1,6-8}

Wśród pacjentów, którzy przyjmowali panitumumab w monoterapii najczęściej opisywane działania niepożądane to reakcje skórne (93% pacjentów). Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano rzadko ciężkie przypadki zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki (bezpośredni komunikat do lekarzy z 11 maja 2011 roku). W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości dokonano także aktualizacji informacji o produkcie Vectibix (bezpośredni komunikat do lekarzy dotyczący ciężkiej nadwrażliwości, w tym reakcji anafilaktycznych i obrzęku naczynioruchowego

z dnia 21 kwietnia 2010 r.). W lipcu 2011 roku wydano kolejny bezpośredni komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący istotności potwierdzenia statusu genu KRAS przez rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Vectibix.¹

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Z uwagi na poważne ograniczenia analizy ekonomicznej i analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny, w tym niezgodność niektórych kluczowych założeń ze stanem faktycznym oraz założeniami aktualnego projektu programu zdrowotnego, Agencja przeprowadziła własną analizę ekonomiczną, a w zakresie wpływu na budżet płatnika posłużono się szacunkami Narodowego Funduszu Zdrowia.¹

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów leczenia panitumumabem, w porównaniu z terapią cetuksymabem (lekiem finansowanym obecnie w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów). Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że koszty leczenia panitumumabem są mniejsze niż koszty leczenia cetuksymabem. Koszt pierwszego 2-tygodniowego cyklu leczenia panitumumabem jest mniejszy od kosztu leczenia cetuksymabem o [redacted] zł (od [redacted] zł do [redacted] zł w analizie wrażliwości). Koszt kolejnego cyklu (2 i dalsze) leczenia panitumumabem jest natomiast mniejszy od kosztu leczenia cetuksymabem o [redacted] zł (od [redacted] zł do [redacted] zł w analizie wrażliwości). Całkowite koszty leczenia panitumumabem (25 cykli) wynoszą [redacted] zł (od [redacted] zł do [redacted] zł), zaś całkowite koszty leczenia cetuksymabem wynoszą [redacted] zł (od [redacted] zł do [redacted] zł.). Różnica kosztów (na korzyść panitumumabu) wynosi [redacted] zł (od [redacted] zł do [redacted] zł). Różnica kosztów w scenariuszu podstawowym dla terapii 5, 10, 15 i 20 cykli wynoszą odpowiednio [redacted] zł, [redacted] zł, [redacted] zł oraz [redacted] zł. Wyniki wykazują wrażliwość na założenia dotyczące masy ciała i powierzchni pacjentów. W scenariuszu podstawowym przyjęto średnią masę pacjenta 73 kg, zaś powierzchnię ciała 1,73 m² (w analizie wrażliwości uwzględniono warianty z 10% wzrostem i spadkiem tego parametru).¹

Zgodnie z danymi NFZ dotychczasowy koszt finansowania panitumumabu w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej wyniósł [redacted] zł w 2009 r. ([redacted] pacjentów), [redacted] zł w 2010 r. ([redacted] pacjentów) oraz [redacted] zł w I kwartale 2011 r. ([redacted] pacjentów). Według prognoz NFZ koszt finansowania leczenia panitumumabu w III rzucie w ramach programu zdrowotnego, wyniesie od [redacted] zł w 2012 r. do [redacted] zł w 2016 r. Agencja zwróciła uwagę na szereg poważnych ograniczeń omówionej analizy wpływu na budżet, w tym na niejasności dotyczące kalkulacji liczebności populacji docelowej (populacja prawdopodobnie zaniżona), przyjętej w oszacowaniach ceny panitumumabu (przyjęto cenę wyższą niż aktualnie proponowana przez producenta) oraz sposobu obliczania kosztów realizacji programu (zaniżenie prognozowanych kosztów płatnika).¹

W ocenie Agencji, z uwagi na planowane w projekcie programu ograniczenie stosowania cetuksymabu do monoterapii oraz niższy koszt stosowania panitumumabu w porównaniu z cetuksymabem – okoliczności łącznie skutkujące możliwością przejęcia części udziałów w rynku przez panitumumab kosztem cetuksymabu - finansowanie obu wymienionych leków w przedstawionym programie zdrowotnym powinno przynieść zmniejszenie wydatków płatnika publicznego w stosunku do kosztów dalszej realizacji scenariusza aktualnego. Opinia ta nie uwzględnia możliwości wzrostu zachorowalności na raka jelita grubego oraz zakłada utrzymanie aktualnych cen panitumumabu i cetuksymabu.¹

Pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania produktu leczniczego Vectibix ze środków publicznych wydały francuska agencja HAS (2008) i kanadyjska CED (2009). Australijska agencja PBAC (2008) wydała rekomendację negatywną, ze względu na niepewność co do zakresu korzyści klinicznych panitumumabu w porównaniu do najlepszej terapii wspomagającej pod względem PFS i OS, jak również z uwagi na niekorzystną i niepewną relację kosztów do efektów zdrowotnych. Negatywne rekomendacje walijskiej AWMSG (2009) i szkockiej SMC (2008) wynikały z braku aplikacji podmiotu odpowiedzialnego o wydanie rekomendacji przez te instytucje.¹

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna podjęła decyzję jak na wstępie.

Zdanie odrębne

Jeden z członków Rady zgłosił zdanie odrębne¹³ od niniejszego stanowiska, w którym zaproponował rozważenie przez Prezesa Agencji wydania pozytywnej rekomendacji dotyczącej finansowania panitumumabu, powołując się na farmakologiczne i kliniczne podobieństwo tego leku do cetuksymabu (cetuksymab uzyskał pozytywne stanowisko Rady). W szczególności zdanie odrębne oparto na następujących argumentach:

- mechanizm działania panitumumabu jest analogiczny jak działania cetuksymabu (oba leki są przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko receptorowi dla naskórkowego czynnika wzrostu – EGFR); w proponowanym programie terapeutycznym kryteria kwalifikacji chorych do leczenia cetuksymabem i panitumumabem są identyczne, co odzwierciedla podobieństwa obu tych leków,
- analiza przeżyć całkowitych w badaniu Amado⁸ była utrudniona, z uwagi na stosowanie panitumumabu w grupie kontrolnej przy progresji (*cross-over*), jednak wykazano korzyść w zakresie przeżycia bez progresji u chorych bez mutacji w genie *KRAS* podobną w przypadku panitumumabu, jak dla cetuksymabu (dla którego wykazano również zysk w przeżyciach całkowitych w podgrupie chorych bez mutacji w genie *KRAS*),
- przedstawione przez analityków AOTM dane sugerują, że bezpieczeństwo stosowania cetuksymabu i panitumumabu jest podobne,
- analiza ekonomiczna wykazała, że koszty całkowite terapii panitumumabem są niższe od kosztów terapii cetuksymabem, wobec czego rekomendacja negatywna wobec panitumumabu jest niekorzystna dla budżetu płatnika świadczeń zdrowotnych, ogranicza również dostępność leku dla chorych,
- od czasu wydania przez Radę Konsultacyjną stanowiska dotyczącego panitumumabu, w którym uznała ona za zasadne tymczasowe finansowanie kosztów leczenia panitumumabem w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej do czasu przygotowania kompleksowego programu terapeutycznego obejmującego terapie celowane stosowane u chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego oraz ponownej oceny efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania panitumumabu, EMA w dniu 23 czerwca 2011 rozszerzyła wskazania rejestracyjne dla panitumumabu na stosowanie go wraz z chemioterapią, co świadczy o umacnianiu się pozycji klinicznej leku.

Piśmiennictwo

1. Raport „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej panitumumab Vectibix® w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Ocena świadczenia opieki zdrowotnej” nr: AOTM-OT-430-12. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, sierpień 2011.
2. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 64/19/2010 z dnia 7 września 2010r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z uwzględnieniem wpływu mutacji *KRAS* przy wykorzystaniu produktu leczniczego panitumumab (Vectibix®) jako III linii leczenia” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, jako świadczenia gwarantowanego.
3. Opis programu zdrowotnego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego” (załącznik nr 4 do Raportu nr AOTM-430-12).
4. Nowacki MP, Bujko K, Krzakowski M, Nowakowska D, Rutkowski A. Rak jelita grubego. W: Krzakowski M. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Via Medica: Gdańsk, 2009.
5. Charakterystyka produktu leczniczego Vectibix, 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

6. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S., Open-Label Phase III Trial of Panitumumab Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone in Patients With Chemotherapy-Refractory Metastatic Colorectal Cancer *Journal of Clinical Oncology*, Vol 25, No 13 (May 1), 2007: pp. 1658-1664.
7. Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y, et al. An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *Ann Oncol*. 2008 Jan;19(1):92-8.
8. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 1;26(10):1626-34.
9. Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A; ESMO Guidelines Working Group. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v93-7.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. Version 3.2011. NCCN.org.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer. Version 4.2011. NCCN.org.
12. Prescrire. New Drug: Panitumumab. Metastatic colorectal cancer: don't make things worse! *Prescrire International*. August 2009/Volume 18 N° 102, Page 157. Translated from *Rev Prescrire* November 2008; 28 (301): 817.
13. [REDACTED], zdanie odrębne