



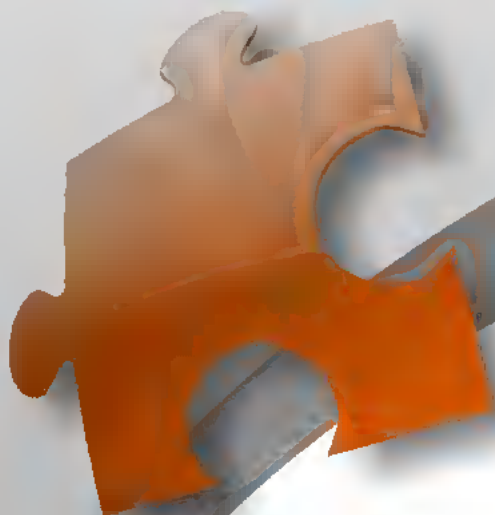
Instytut
Arcana



Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. +48 12 263 60 38



**Instytut
Arcana**



**Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu
z chemioterapią schematem FOLFIRI
w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego
(raka okrężnicy lub odbytnicy)
z przerzutami –
analiza problemu decyzyjnego**



SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	4
2. INDEKS SKRÓTÓW.....	5
3. PROBLEM DECYZYJNY.....	7
3.1. Definiowanie problemu decyzyjnego	7
3.1.1. Populacja	7
3.1.1.1. Problem zdrowotny	8
3.1.1.2. Istniejąca praktyka w leczeniu raka jelita grubego	14
3.1.1.3. Wytyczne postępowania klinicznego	17
3.1.1.4. Opinia eksperta wewnętrznego	25
3.1.1.5. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego celem określenia rzeczywistej praktyki klinicznej leczenia I linii mCRC [30]	25
3.1.2. Interwencja oceniana	26
3.1.2.1. Przegląd rekomendacji refundacyjnych dla leku Avastin®	28
3.1.3. Interwencja alternatywna	30
3.1.3.1. Opcje terapeutyczne stosowane w omawianym wskazaniu w Polsce	30
3.1.3.2. Uzasadnienie wyboru komparatora	37
3.1.4. Efekty zdrowotne.....	38
3.1.5. Typ badania	39
4. WYNIKI ANALIZ HTA.....	40
4.1. Wyniki analizy efektywności klinicznej.....	40
4.2. Wyniki analizy koszt-użyteczności.....	45
4.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	48
5. ANEKS	51
5.1. Podsumowanie	51
5.2. Oszacowanie populacji kwalifikującej się do leczenia w ramach Programu Lekowego	51
5.3. Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów	53
5.4. Wykaz refundowanych w Polsce technologii stosowanych w ramach chemioterapii mCRC.....	55
6. PIŚMIENNICTWO	63

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Imię i nazwisko	Funkcja	Zakres prac
[REDAKTOWANE]	starszy specjalista ds. farmakoekonomiki zdrowia	✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej ✓ Analiza problemu decyzyjnego
[REDAKTOWANE]	ekspert kliniczny	✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDAKTOWANE]	konsultant	✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDAKTOWANE]	ekspert	✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Lista ekspertów biorących udział w badaniu ankietowym

Imię i nazwisko ankietera	Ośrodek badawczy
[REDAKTOWANE]	Klinika Onkologii i Hematologii CSK MSW w Warszawie
[REDAKTOWANE]	Oddział/Klinika Onkologii Klinicznej Białostockie Centrum Onkologii
[REDAKTOWANE]	Klinika Onkologii Szpital Uniwersytecki w Krakowie
[REDAKTOWANE]	Świętokrzyskie Centrum Onkologii
[REDAKTOWANE]	Oddział Kliniczny Onkologii w Bydgoszczy

Data zakończenia analizy: wrzesień 2014 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8/305
30-732 Kraków

2. INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
B	Bewacyzumab
bd	Brak danych
C	cetuksymab
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRC	Rak jelita grubego (<i>colorectal cancer</i>)
CT	Chemioterapia
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
FOLFOX-4	5-Fluorouracyl + folinian wapnia +oksaliplatyna
FOLFIRI	5-Fluorouracyl+ folinian wapnia + irynotekan
FOLFOXIRI	5-Fluorouracyl + folinian wapnia + oksaliplatyna + irynotekan
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
5-FU	5-Fluorouracyl
FL	5-fluorouracyl + folinian wapnia
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
IFL	5-fluorouracyl+ folinian wapnia +irynotekan
IRI	Irynotekan
KAP	Kapecytabina
m-c	miesiące

mCRC	Rak jelita grubego z przerzutami (<i>metastatic colorectal cancer</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OXA	Oksaliplatyna
P	panitumumab
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICOS	populacja, interwencja, komparator, punkt końcowy, rodzaj badania
PLC	placebo
pts	pacjenci
Ras	Gen z rodziny RAS (<i>Kirsten rat sarkoma 2 viral oncogene homolog</i>)
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (<i>randomized controlled trial</i>)
r.ż.	rok życia
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
vs	<i>Versus</i>
wg	Według
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organisation</i>)
ww	Wyżej wymienione
XELOX	Kapecytabina + oksaliplatyna
XELIRI	Kapecytabina + irynotekan

3. PROBLEM DECYZYJNY

3.1. Definiowanie problemu decyzyjnego

Niniejsze opracowanie ma na celu zaplanowanie procesu przygotowania analizy oceny technologii medycznych stanowiących część wniosku o objęcie refundacją bewacyzumabu – produktu leczniczego Avastin® podanego w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego (raka okrężnicy i/lub odbytnicy) z przerzutami, wśród chorych, u których stwierdzono mutacje genów z rodziny *Ras*.

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) przedstawione zostaną następujące aspekty: opis problemu zdrowotnego, prezentacja opcji terapeutycznych stosowanych w omawianym wskazaniu w Polsce, analiza wytycznych postępowania klinicznego dotyczących raka jelita grubego ze szczególnym uwzględnieniem subpopulacji pacjentów z mutacją genów z rodziny *Ras* oraz przegląd krajowych i zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii (produkt leczniczy Avastin®).

Ostatecznie zostaną wybrane i opisane potencjalne komparatory dla ocenianej technologii medycznej oraz ustalone kierunki analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz finansowej.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Roche Polska Sp. z o. o.*

3.1.1. Populacja

Badaną populację stanowią dorośli pacjenci, ze stwierdzonym zaawansowanym rakiem jelita grubego (rakiem okrężnicy i/ oraz odbytnicy) z przerzutami, u których stwierdzono mutacje genów z rodziny *Ras* kwalifikujący się do leczenia systemowego I linii.

Wybrana populacja jest zgodna z populacją zaprezentowaną w ramach Programu Lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD010: C18 – C20)” [3] jak również zawiera się w populacji określonej w zarejestrowanym wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Avastin® [1].

3.1.1.1. Problem zdrowotny

Definicja i epidemiologia

Rak jelita grubego (łac. *carcinoma intestini crassi*; okrężnicy oraz odbytnicy) to nowotwór złośliwy rozwijający się w końcowym odcinku przewodu pokarmowego. Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 obejmuje on raka okrężnicy (C-18), raka zagięcia esico-odbytniczego (C-19) oraz raka odbytnicy (C-20) a także raka odbytu i kanału odbytu (C-21). Populacja docelowa dotyczy wskazań (ICD-18-20).

Rak jelita grubego jest jednym z najczęstszych typów nowotworów złośliwych, w Europie stanowiąc prawie 14% wszystkich zachorowań na nowotwory. [2,27]

Obserwuje się duże zróżnicowanie, jeśli chodzi o występowanie choroby na świecie. Polska należy do grupy państw gdzie zachorowalność na raka jelita grubego jest umiarkowana. [2] Rak jelita stanowi około 10% wszystkich zachorowań i zgonów z powodu nowotworów w Polsce. [6] W roku 2011 w Polsce liczba nowozdiagnozowanych pacjentów z rakiem jelita grubego (ICD-C: 18-20) wyniosła 15 926 przypadków [5]. Szacuje się że zachorowalność na CRC w Polsce wzrasta w tempie 2,5% rocznie, a liczba nowych przypadków raka jelita grubego w 2015 roku wyniesie 17 692. [5] Standaryzowane współczynniki zachorowalności na raka jelita grubego (ICD: C18-21) w 2011 roku wynosiły 17,9/100 000/rok dla kobiet oraz 30,22/100 000/rok wśród mężczyzn. [6]

Zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów, rak jelita grubego stanowił w 2011 trzecią przyczynę zgonów w Polsce. W 2011 roku liczba zgonów z powodu raka jelita grubego (ICD-C: 18-20) wyniosła 10 597. [5] 5-letnie przeżycie chorych z CRC w Polsce jest średnio o kilkanaście punktów procentowych niższe w porównaniu z danymi z Krajów Europy Zachodniej. [13] Bazując na danych zamieszczonych w raportach Centrum Onkologii stwierdza się, iż wśród pacjentów zdiagnozowanych w latach 2000-2002 5-letnie przeżycie wynosiło około 43%. [7]

Według opinii eksperta dr nauk medycznych [redacted] jak również bazując na danych literaturowych szacuje się że w chwili rozpoznania około 30% chorych znajduje się w IV stadium zaawansowania. [28, 27] Opinia ta jest zgodna z wynikami badania ankietowego, w którym eksperci wskazali, że odsetek chorych diagnozowanych w IV stopniu mieści się w przedziale od 20% do 60% (średnio 40,5%) [29]. 5-letnie przeżycie w tej grupie pacjentów wynosi około 5%. Ponadto szacuje się, iż około 20-30% pacjentów pojawi się nawrót choroby po wcześniejszym zabiegu operacyjnym. [12] Zgodnie z danymi prezentowanymi przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego w raporcie opublikowanym w roku 2012 5-letni współczynnik chorobowości dla raka jelita grubego w Polsce wynosi 116,4/100 000. (estymacja na rok 2008) [32]

W populacji z rozsiałym rakiem jelita grubego według szacunków obecność mutacji genu rodziny *K-Ras* dotyczy od 30% do 50% pacjentów [9], obecność nowych mutacji *N-Ras* oszacowano w populacji na poziomie 7,7% [11].

Szczegółowe szacowania wielkości populacji kwalifikującej się do leczenia zgodnie z PL przedstawiono w Aneksie. (rozdział 5.2)

Etiologia i patogeneza

Etiologia raka jelita grubego nie została dotychczas dokładnie zbadana. Szacuje się że około 65-85% przypadków to raki występujące sporadycznie, pozostała część to raki mające podłoże genetyczne.

Do najczęściej występujących zespołów uwarunkowanych przez mutacje genowe należą:

- dziedziczny rak jelita grubego bez polipowatości (ang. *hereditary adenomatous polyposis colorectal cancer*): związany z mutacjami genów *MLH1*, *MSH2* lub *MSH6*,
- rodzinna polipowatość gruczolakowata (ang. *familial adenomatous polyposis; FAP*) związana z mutacjami genu *APC*, które to prowadzą do rozrostu nabłonka gruczolowego i powstania gruczolaka, a następnie do przemiany złośliwej w wyniku inaktywacji onkogenów – *K-ras*.
- zespół polipowatości młodzieńczej (zespół Peutza i Jeghersa) [2]

W przypadku rodzinnej predyspozycji wskazane jest objęcie członków monitoringiem w zakresie wczesnego wykrywania raka jelita grubego.

Istnieją również inne czynniki bądź determinanty mogące zwiększać ryzyko późniejszego wystąpienia raka jelita grubego, możemy je podzielić na cztery kategorie:

- epidemiologiczne – wiek (szczyt zachorowalności przypada na 75 r.ż.), masa ciała oraz aktywność fizyczna (otyłość oraz niska aktywność fizyczna zwiększa ryzyko wystąpienia raka), rasa biała, czynniki geograficzne (największą zapadalność obserwuje się w krajach północnej Europy).
- jelitowe (wrzodziejące zapalenie jelit oraz choroba Crohna - Leśniowskiego zwiększają ryzyko wystąpienia choroby),
- dietetyczne (zwiększona zawartość tłuszczów w diecie oraz alkohol zwiększają ryzyko raka, podczas gdy wapń wykazuje efekt protekcyjny)
- mieszane (obecność ureterosugmoidostomii, przebycie cholecystektomii lub RHT) [26].

Należy podkreślić, iż obecność mutacji genów kodujących białka *RAS* odgrywa istotną rolę w procesie rozwoju raka jelita grubego. Produkty białkowe tych genów odpowiedzialne są za transdukcję sygnałów z powierzchni do wnętrza komórki. W stanie prawidłowym geny *Ras* występują w postaci nieaktywnej określonej mianem protoonkogenów. W przypadku gdy dojdzie do mutacji geny te aktywują zdolności podziałowe komórki prowadząc w konsekwencji do jej niekontrolowanego namnażania się. W rodzinie genów *RAS* wyróżniono geny *K-Ras*, *N-ras* oraz *H-Ras*. Istnieją liczne prace, które wskazują, iż występowanie mutacji genów *K-Ras* oraz *N-ras* ma największe znaczenie prognostyczne jak i również predykcyjne. [9, 10, 11]

Przebieg naturalny

Rak jelita grubego rozwija się przez wiele lat. Czas od momentu pojawienia się nowotworu do jego wykrycia może wynosić nawet kilkanaście lat. Początkowo dochodzi do rozrostu guza pierwotnego w obrębie organu, następnie poprzez naczynia krwionośne i/lub chłonne dochodzi do rozsiania się nowotworu do okolicznych węzłów chłonnych oraz narządów odległych. Ten typ nowotworu rozprzestrzenia się również drogą śródtrzewnową oraz perineuralnie (tj. wzdłuż włókien nerwowych). Istotną cechą nowotworu jest zdolność złuszczenia żywych komórek. Komórki te wykazują zdolność do zagnieżdżania się i dalszego rozwoju i dlatego mogą stanowić załazek nowych, wtórnych ognisk raka. [2]

Rokowanie

Rokowanie w raku jelita grubego w dużej mierze zależy od stopnia zaawansowania choroby. Ponieważ około 80% wszystkich raków jelita grubego znajduje się w chwili rozpoznania w stadiach B, C oraz D odsetek 5-letnich przeżyć wynosi ~45%, a w Polsce 35%. [8] Dodatkowo rokowanie zależy również od stopnia złośliwości histologicznej. [2]

Umiejscowienie i objawy

W Europie Środkowej u około 50-70% chorych rak jelita grubego umiejscowiony jest w odcinku końcowym jelita (odbytnicy – 30-50%) oraz esicy (15-20%). Jeśli rak pojawia się w innych odcinkach jelita grubego to dotyczy to głównie: jelita ślepego oraz okrężnicy wstępującej – 14%, poprzecznej – 9% oraz zstępującej – 6% a także kanału odbytu – 1%. Zmiany pierwotnie mnogie stwierdza się u około 5% pacjentów. Rak jelita grubego ma najczęściej utkanie raka gruczołowego (90-95%) i rozwija się w postaci egzofitycznej z tworzeniem łatwo krwawiących polipów (raki wczesne) lub kraterowatych owrzodzeń (raki bardziej zaawansowane). [2]

Klasyfikacja histologiczna raka jelita grubego zaprezentowana przez WHO wyróżnia następujące typy raka:

- Rak gruczołowy (*adenocarcinoma*),
- Rak gruczołowo-śluzowy (*adenocarcinoma mucinosum*),
- Rak śluzowo-komórkowy (*carcinoma mucocellulare*),
- Rak płaskonabłonkowy (*carcinoma planoepitheliale*),
- Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy (*carcinoma adenosquamosum*),
- Rak niezróżnicowany (*carcinoma nondifferentiatum*)
- Rak niesklasyfikowany. [2]

Objawy kliniczne raka jelita grubego zależą od jego umiejscowienia oraz stopnia zaawansowania, pojawiają się one późno, głównie w zaawansowanych okresach rozwoju, nierzadko po wieloletnim bezobjawowym okresie rozwoju nowotworu. Do nieprawidłowości stwierdzanych w badaniach laboratoryjnych należą: niedokrwistość, podwyższone stężenie CEA oraz pozytywny wynik na obecność krwi utajonej w kale. [27]

Tabela 1.
Dolegliwości i objawy w zależności od umiejscowienia guza [14]

Objawy	Lewa połowa jelita grubego	Prawa połowa jelita grubego	łącznie
Krwawienie utajone	76%	76%	76%
Bóle brzucha	57%	60%	59%
Zmiana rytmu wypróżnień	60%	37%	56%
Krwawienie jawne	66%	14%	52%
Chudnięcie	35%	42%	36%
Niedokrwistość	25%	74%	34%
Wyczuwalny guz	8%	32%	14%
Wzdęcie brzucha	12%	16%	13%
Brak łaknienia	8%	26%	11%
Gorączka	10%	12%	11%
Niedrożność	7%	5%	6%

Diagnostyka

W momencie podejrzenia raka jelita grubego wykonuje się badanie podmiotowe chorego (w tym wywiad rodzinny) oraz badanie przedmiotowe z pełnym badaniem proktologicznym w skład, którego wchodzi:

- oglądanie okolicy odbytu,
- badanie palpacyjne,
- kolonoskopia,
- pobranie wycinka do badania histopatologicznego. [2]

W każdym przypadku należy przeprowadzić ogólne badanie lekarskie z oceną objawów otrzewnowych (ocena napięcia powłok jamy brzusznej, sprawdzenie perystaltyki jelit). Przeprowadzenie badania palpacyjnego pozwala na wykrycie zmian nowotworowych zwłaszcza tych, znajdujących się w prawej połowie jelita grubego. Badania endoskopowe pozwalają na makroskopową ocenę błony śluzowej jelita oraz na pobranie materiału do badania histopatologicznego.

Aby jednoznacznie określić stadium zaawansowania choroby należy przeprowadzić następujące badania:

- ultrasonografia (USG) i/lub komputerowa tomografia (CT) jamy brzusznej i miednicy,
- zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej (RTG) (projekcja tylna-przednia i boczna),
- przedoperacyjne oznaczenie poziomu antygenu rakopłodowego w surowicy (CEA),
- rutynowe badania laboratoryjne oraz badania czynności biochemicznej wątroby i nerek,
- badanie ginekologiczne u kobiet,

- badanie mikroskopowe stanowiące nieodzowną część pełnego rozpoznania: poza pobraniem wycinka zaleca się przeprowadzenie badania cytologicznego lub biopsji cienkoigłowej.

Wykazano, iż istnieje zależność pomiędzy poziomem CEA w surowicy, a stopniem zaawansowania raka. Stężenie CEA powyżej wartości 20 ng/ml może wskazywać na obecność przerzutów do wątroby. Jednak istnieje grupa chorych, u których nie dochodzi do wydzielania się antygenu CEA (10-15% chorych). Badania USG lub KT jamy brzusznej umożliwiają wczesne wykrycie przerzutów w wątrobie, a także powiększonych węzłów chłonnych przestrzeni zaotrzewnowej i okolicy guza.

W przypadkach podejrzenia guza a stadium miejscowo zaawansowanym pomocne w rozpoznaniu będą: tomografia komputerowa, urografia oraz cystoskopia. W przypadku bólów kostno-stawowych wskazane jest wykonanie scyntygrafii kośćca i odpowiednich badań radiologicznych w celu określenia ich przyczyny. [2]

Stopień zaawansowania choroby

Rozległość zaawansowania raka przekłada się bezpośrednio na jego rokowanie. Jeden z pierwszych podziałów kliniczno-patologicznych dla raka jelita grubego został wprowadzony w latach 30-tych ubiegłego wieku przez Dukensa. Najpowszechniej stosowaną modyfikacją wspomnianego podziału jest klasyfikacja Astlera oraz Collera wyróżniająca następujące stadia:

- (A) naciek nowotworowy ograniczony do błony śluzowej i podśluzowej (tzw. wczesny rak),
- (B1) naciek dochodzi do błony mięśniowej, ale jej nie przekracza,
- (B2 oraz B3) naciek obejmuje błonę surowiczą lub przechodzi przez całą grubość ściany jelita (B2) i penetruje do tkanek otaczających (B3), bez naciekania nowotworu na okoliczne węzły chłonne,
- (C1) nowotwór dochodzi do błony śluzowej, ale jej nie przekracza, jednakże stwierdza się obecności zmian przerzutowych w okolicznych węzłach chłonnych,
- (C2) rak przekracza błonę surowiczą, przechodząc przez ścianę jelita a okoliczne węzły chłonne są zajęte,
- (D) nowotwór jest miejscowo zbyt zaawansowany, aby było możliwe dokonanie resekcji, i/ lub stwierdza się przerzuty odległe. [2]

Klasyfikacja klinicznego zaawansowania według schematu TNM, która praktycznie zastąpiła podział Astlera i Collera oparta jest na ocenie stopnia naciekania ściany jelita oraz liczbie węzłów chłonnych z przerzutami do odległych narządów. Poniżej przedstawiono klasyfikację i stopnie zaawansowania klinicznego raka okrężnicy i odbytnicy według klasyfikacji TNM (Tabela 2).

Tabela 2.
Klasyfikacja TNM raka jelita grubego wg UICC (aktualizacja 2010) [27]

Charakterystyka	
T	Guz pierwotny
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego

Charakterystyka	
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak nienaciekający (<i>in situ</i>)
T1	Rak nacieka błonę podsłuzową
T2	Rak nacieka błonę mięśniową właściwą
T3	Rak nacieka poza błonę mięśniową, nacieczona jest błona surowicza i/lub tłuszczowa tkanka okołojelitowa
T4a	Rak penetruje powierzchnie trzewnej otrzewnej
T4b	Guz nacieka inne narządy lub struktury
N	Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych
Nx	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N1a N1b N1c	Obecności przerzutu w jednym węźle chłonnym Przerzuty w 2-3 węzłach chłonnych Depozyty komórek nowotworowych w warstwie podsurowiczej albo w niepokrytych otrzewną w tkankach okołokrężniczych lub okołodbytniczych, bez przerzutów do węzłów
N2a N2b	Przerzuty w 4-6 węzłach chłonnych Przerzuty w ≥7 węzłach chłonnych
M	Przerzuty odległe
M0	Brak obecności przerzutów odległych
M1a M1b	Obecne przerzuty odległe ograniczone do 1 narządu Przerzuty odległe w > 1 narządzie lub przerzuty do otrzewnej

Po przeprowadzonej analizie cech raki grupuje się w następujące stopnie zaawansowania klinicznego (Tabela 3)

Tabela 3.
Stopnie klinicznego zaawansowania raka jelita grubego wg UICC wraz z odsetkami przeżyć 5 letnich [8,27]

TNM	5-letnie przeżycie [8]	T	N	M	Astler-Coller
0	100%	Tis	N0	M0	
I	85-100%	T1	N0	M0	A
		T2	N0	M0	B1
IIA	50-80%	T3	N0	M0	B2
IIB		T4a	N0	M0	B2
II C		T4b	N0	M0	B3
IIIA	30-60%	T1-T2 T1	N1a-c N2a	M0 M0	C1
IIIB		T3-T4a T2-3 T1-2	N1a-c N2a N2b	M0	C1 lub C2

TNM	5-letnie przeżycie [8]	T	N	M	Astler-Coller
IIIC		T4a T3-T4a T4b	N2a N2b N1-2	M0	C2 lub C3
IVa	Do kilkunastu %	Każde T	Każde N	M1a	D
IVb		Każde T	Każde N	M1b	D

3.1.1.2. Istniejąca praktyka w leczeniu raka jelita grubego

Zasadniczą częścią terapii jest leczenie chirurgiczne, które jest również uznawane za radykalną metodę leczenia chorych z obecnością przerzutów odległych. W terapii raka jelita grubego stosuje się również chemioterapię, która u pacjentów po resekcji guza zmniejsza ryzyko nawrotu choroby, podczas gdy stosowana w ramach leczenia paliatywnego istotnie wydłuża czas życia chorych.

Leczenie operacyjne [27]

W zależności od stopnia zaawansowania choroby oraz technicznych możliwości związanych z wycięciem guza postępowanie chirurgiczne można podzielić na:

- Resekcję fragmentu jelita wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi zależnie od lokalizacji guza oraz unaczynienia jelita (resekcja odcinkowa, hemikolektomia, hemikolektomia poszerzona, kolektomia). Usuwa się wszystkie podejrzane węzły chłonne, węzeł szczytowy oraz widoczne zmiany poza zakresem resekcji – w raku okrężnicy bez przerzutów odległych,
- Przy obecności resekcyjnych przerzutów (wątroba/płuco), wycięcie danego fragmentu odcinka jelita grubego z jednoczesną resekcją guzów wtórnych,
- Przy obecności synchronicznych nieresekcyjnych przerzutów do wątroby lub płuc, (ale możliwych do resekcji po CT), - rozpoczęciu CT i po 2-3 miesiącach leczenia po ocenie odpowiedzi obiektywnej i ponownym rozważeniu możliwości wykonania zabiegu radykalnego.
- W nowotworach trwale nieoperacyjnych – chirurgii stosowanej, jako metoda paliatywna (resekcja jelita, zespolenie omijające, kolostomia odbarczająca, endoskopowe protezowanie zwężenia).

Radioterapia [27]

Nie zaleca się radioterapii w przypadku raka okrężnicy. W przypadku raka odbytnicy zaleca się wykonanie przedoperacyjnej radioterapii. Wykazano, iż zastosowanie przedoperacyjnego napromieniowania zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego. Przedoperacyjne zastosowanie RT lub CT jest postępowaniem z wyboru u chorych leczonych w sposób skojarzony. Bezwzględnym wskazaniem do napromieniowania przedoperacyjnego jest stwierdzenie naciekania powięzi mezorektum.

Chemioterapia [27]

Zastosowanie chemioterapii, u chorych będących w II stopniu zaawansowania nie jest zalecane. Wynik metaanalizy wskazuje, że odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od choroby wzrasta o 4% jednakże terapia nie ma wpływu na przeżycie całkowite pacjentów. Jeśli jednak podejmowane jest leczenie zaleca się podanie FU z folinianem wapnia, najlepiej w postaci schematu FL.

W III stopniu zaawansowania zaleca się zastosowanie leczenia uzupełniającego opartego na chemioterapii, o ile brak u nich przeciwwskazań do jej stosowania. W ramach leczenia CT u pacjentów w III stopniu zaawansowania zaleca się zastosowanie:

- monoterapii kapecytabiną przez okres 24 tygodni,
- schematu opartego na 5-fluorouracylu (zarówno w postaci wstrzyknięć jak i wlewów) w połączeniu z folinianem wapnia przez okres 6 miesięcy.

Kapecytabina podawana w monoterapii w porównaniu z terapią zawierającą fluorouracyl jest równie skuteczna w wydłużeniu czasu wolnego od progresji choroby.

Nie zaleca się stosowania bewacyzumabu jak również cetuksymabu ze względu na brak dowodów naukowych wskazujących na ich skuteczność.

Leczenie biologiczne [27]

W ocenianej populacji tj. pacjentów w IV stopniu zaawansowania raka jelita grubego (mCRC) obok standardowej chemioterapii światowe wytyczne rekomendują również leczenie biologiczne (przeciwciała molekularne). [22, 25]

W ramach leczenia biologicznego dostępne są następujące opcje terapeutyczne:

- ✓ bewacyzumab; lek blokujący działanie czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (ang: VEGF);
- ✓ cetuksymab oraz panitumumab tj. leki blokujące receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. EGFR)

W tym miejscu należy podkreślić, iż leczenie z zastosowaniem bewacyzumabu rekomendowane jest zarówno w populacji pacjentów z mutacją genów *Ras* jak i w przypadku jej braku, podczas gdy wartość terapeutyczna leków z grupy EGFR w leczeniu I linii raka jelita grubego z przerzutami ograniczona jest jedynie do populacji pacjentów, u których mutacja genów *Ras* nie występuje.

Wyniki prac *CRYSTAL* i *OPUS* dla cetuksymabu i panitumumabu potwierdziły, iż podanie przeciwciał EGFR w połączeniu z chemioterapią w porównaniu z chemioterapią w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego z przerzutami, wśród pacjentów z mutacją w genie kodującym *Ras*, skutkuje brakiem efektu terapeutycznego lub też w skrajnych przypadkach prowadzi do gorszych wyników leczenia. Obecność mutacji genów z rodziny *Ras* (*K-Ras*, *N-Ras*) jest więc potwierdzonym negatywnym czynnikiem predykcijnym odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem cetuksymabu jak również panitumumabu. Dlatego też zarówno amerykańskie jak

i europejskie wytyczne leczenia raka jelita grubego wskazują, iż inhibitory EGFR nie powinny być stosowane w leczeniu pacjentów z mutacją w genie *K-Ras*. [16, 17, 22, 25, 26]

Jedynym rekomendowanym przez wytyczne lekiem stosowanym w leczeniu pacjentów w ramach I linii leczenia mCRC niezależnie od statusu genów z rodziny *Ras* jest bewacyzumab. Wyniki badań klinicznych z zastosowaniem bewacyzumabu oraz chemioterapii wskazują na korzystny efekt leczenia zarówno w populacji pacjentów z zmutowanym genem *K-Ras* jak i w grupie chorych pozbawionych mutacji. W świetle powyższego mutacja w obrębie genów *Ras* nie jest czynnikiem predykcyjnym w odpowiedzi na leczenie w przypadku zastosowania bewacyzumabu. [18, 19, 20, 21] **Skojarzenie bewacyzumabu z CT jest najbardziej skuteczną opcją leczenia chorych z mCRC z mutacjami *Ras*. Znajduje to potwierdzenie w wytycznych ESMO, gdzie uzgodniona rekomendacja stosowania B + CT u pacjentów z mutacją genów *Ras* jest najsilniejsza ze wszystkich opcji terapeutycznych.** [22]

3.1.1.3. Wytyczne postępowania klinicznego

W niniejszym rozdziale przedstawione zostały zalecenia postępowania w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego rekomendowane przez *Polską Unię Onkologii* [27], jak również *European Society of Medical Oncology (ESMO)* [22] oraz *National Cancer Comprehensive Network (NCCN)* [25, 26]. Omawiając standardy postępowania klinicznego wzięto pod uwagę wnioskowaną populację tj. chorych, u których stwierdzono mutację genów z rodziny *Ras*. Z uwagi na znaczący postęp w zakresie metod terapeutycznych w leczeniu zaawansowanej postaci raka jelita grubego na świecie [22, 23] zdecydowano się przedstawić tylko najbardziej aktualne wytyczne praktyki klinicznej, opublikowane przez międzynarodowe panele eksperckie w latach 2012 - 2014 roku.

Zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny – *Edwards 2011* [24] poświęcony zebraniu wytycznych praktyki klinicznej ze szczególnym uwzględnieniem rekomendacji dotyczących miejsca leków biologicznych tj. bewacyzumabu, cetuksymabu, panitumumabu w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami. W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono łącznie 57 wytycznych postępowania klinicznego w omawianym wskazaniu opublikowanych w latach 1996 - 2010 głównie na terenie Stanów Zjednoczonych (12), Wielkiej Brytanii (10), Kanady (8), Francji (8), Niemiec (3) oraz Australii (2), Hiszpanii (2) i Włoch (1). Pierwsze wzmianki dotyczące stosowania przeciwciał monoklonalnych w leczeniu zaawansowanej postaci raka jelita grubego pojawiają się w wytycznych opublikowanych w latach 2006-2010. Bewacyzumab zalecany jest w terapii I linii mCRC w połączeniu z chemioterapią opartą na pochodnych fluoropirymidyny, w połączeniu z oksaliplatyną lub irynotekaniem. W części wytycznych określono dokładnie schematy chemioterapii, które można stosować z bewacyzumabem (*Bartlett 2006, Nodlinger 2009, Engstrom 2011*), podczas gdy część rekomendacji nie precyzuje dokładnie rodzaju schematów chemioterapii, do których dołączony jest bewacyzumab (*ESMO 2008, Nodlinger 2007, Papamichael 2009*). Wytyczne *Nodlinger 2009* oraz *Glimelius and Oliveira 2008* rekomendują zastosowanie bewacyzumabu w subpopulacji pacjentów z mutacją genu z rodziny *Ras*. [24]

Podsumowanie wytycznych postępowania klinicznego dotyczących terapii bewacyzumabem (*Edwards 2011*) przedstawia tabela poniżej.

Tabela 4.
Podsumowanie rekomendacji dotyczących terapii z udziałem bewacyzumabu w I linii mCRC [24]

Źródło (organizacja)	Rodzaj schematu chemioterapii zalecany wraz z podaniem bewacyzumabu
<i>Bartlett 2006</i> (American Hepato Pancreato Biliary Association)	FOLFOX lub FOLFIRI
<i>Nordlinger 2007</i> (European Colorectal Metastases Treatment Group)	chemioterapia oparta na 5-FU
<i>Glimelius and Oliveira 2008</i> (ESMO Guidelines Working Group)	FL w połączeniu z oksaliplatyną lub irynotekaniem
<i>Van Cutsem and Oliveira 2008</i>	schematy oparte na fluoropirymidynie

Źródło (organizacja)	Rodzaj schematu chemioterapii zalecany wraz z podaniem bewacyzumabu
(ESMO Guidelines Working Group)	w połączeniu z oksaliplatyną schematy oparte na irynotekanie
<u>Nodlinger 2009</u> (International panel of 21 experts in colorectal oncology)	<u>FOLFOX lub FOLFIRI w populacji pacjentów z mutacją K-Ras</u>
<u>Papamichael 2009</u> (Task force of the international society of geriatric oncology)	chemioterapia oparta na 5-FU
<u>Glimelius and Oliveira 2008</u> (ESMO Guidelines Working Group)	<u>FL + oksaliplatyna lub irynotekan w populacji pacjentów z mutacją K-Ras</u>
<u>Van Cutsem and Oliveira 2008</u> (ESMO Guidelines Working Group)	chemioterapia oparta na 5-FU
<u>Engstrom 2011</u> (US National Comprehensive Cancer Network)	FOLFOX, FOLFIRI, XELODA, FL, monoterapia kapecytabiną

Wytyczne NCCN [25, 26]

Wytyczne NCCN uzależniają sposób postępowania terapeutycznego od obecności/ braku mutacji w obrębie genów z rodziny *Ras*, jak również od tego czy pacjent kwalifikuje się do agresywnego leczenia czy też nie. Tak więc wybór sposobu leczenia w kontekście rodzaju chemioterapii powinien zostać dobrany do stanu klinicznego danego pacjenta oraz biorąc pod uwagę odmienny profil bezpieczeństwa stosowanych leków.

W populacji wnioskowanej tj. wśród chorych, u których stwierdzono mutację genu K-Ras w przypadku możliwości zastosowania leczenia agresywnego wytyczne rekomendują leczenie bewacyzumabem w połączeniu ze schematem FOLFIRI (2A) jak również inne schematy chemioterapii oparte na fluoropirymidynie tj. FOLFOX oraz XELOX (2A), do których można dołączyć leczenie bewacyzumabem (2A). W populacji pacjentów niekwalifikujących się intensywnego leczenia zaleca się bardziej uproszczoną chemioterapię tj. skojarzenie 5-fluorouracylu z leukoworyną (FL) (2A), lub połączenie bewacyzumabu z kapecytabiną (2A).

W grupie pacjentów, u których nie stwierdzono mutacji genu K-Ras w przypadku możliwości zastosowania leczenia agresywnego stosuje się następujące schematy: FOLFOX z/bez panitumumabem (2A), FOLFIRI z/bez EGFR (2A), kapecytabina z/bez bewacyzumabem (2A), fluorouracyl z/bez bewacyzumabu (2A), oraz FOLFOXIRI (2B). W przypadku pacjentów w gorszym stanie klinicznym wytyczne dopuszczają możliwość zastosowania inhibitorów EGFR w monoterapii (2B).

Zgodnie z wytycznymi nie zaleca się stosowania schematu XELIRI lub B + XELIRI ze względu na wysoką toksyczność terapii.

Tabela 5.
Podsumowanie rekomendacji dotyczących terapii z udziałem bewacyzumabu w I linii mCRC [25, 26]

Populacja	Postępowanie	
	(-) K-Ras	(+) K-Ras
W populacji pacjentów kwalifikujących się do agresywnego leczenia	FOLFOX ± P (2A) FOLFIRI ± C/P (2A) KAP ± B (2A) FL ± B (2A) FOLFOXIRI (2B)	FOLFOX ± B (2A) XELOX ± B (2A) FOLFIRI + B (2A)
W populacji pacjentów niekwalifikujących się do agresywnego leczenia	P lub C (2B)	FU (infuzja)/LV (2A) KAP ± B (2A)

Wytyczne ESMO [22, 23]

Zgodnie z wytycznymi ESMO przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych zaleca się indywidualne podejście do każdego pacjenta. Podejmując decyzję dotyczącą leczenia należy wziąć pod uwagę kilka czynników mogących wpłynąć na ostateczne jego efekty. Czynniki, o których mowa powyżej dotyczą głównie samej biologii nowotworu oraz stanu klinicznego pacjenta (Tabela 6) Wytyczne podkreślają, iż przy wyborze strategii leczenia istotne jest również oznaczenie molekularnych czynników prognostyczno-predykcyjnych, tj. przede wszystkim mutacji w obrębie genu *Ras*, która jest jednym z czynników predykcyjnych w odpowiedzi na leczenie w przypadku stosowania leczenia z udziałem przeciwciał monoklonalnych.

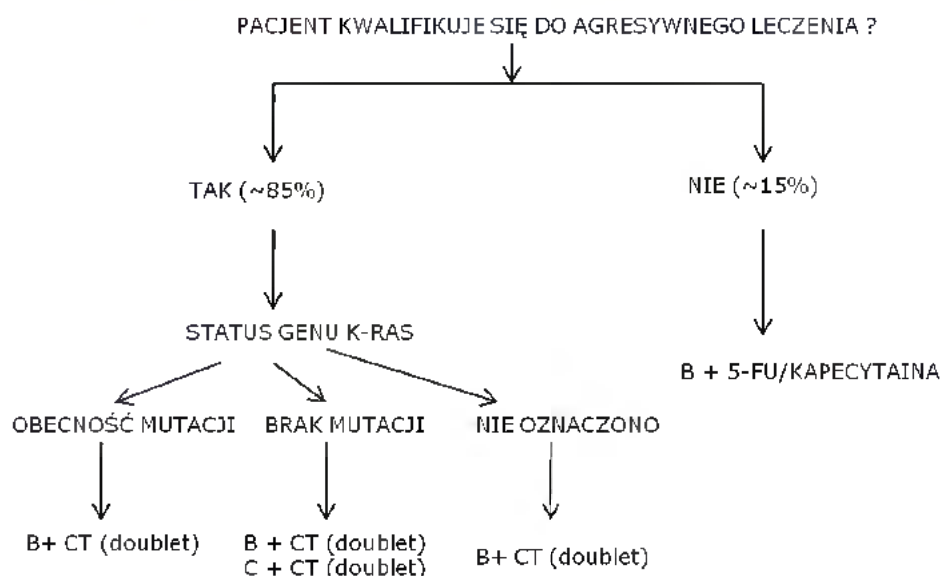
Tabela 6.
Czynniki, które należy wziąć pod uwagę dokonując wyboru sposobu leczenia pacjentów z mCRC [22]

Związane z biologią nowotworu	Związane ze stanem klinicznym pacjenta
Lokalizacja przerzutów odległych (pojedyncze guzy wątroby i/lub płuc vs wielonarządowe przerzuty)	Wiek
Możliwość resekcji guza (potencjalnie resekcyjne guzy (R0) po uprzednim podaniu terapii indukcyjnej prowadzącej do znaczącego zmniejszenia masy guza)	Choroby współtowarzyszące
Dynamika wzrostu/ progresji nowotworu (agresywny/indolentny)	Dobry stan sprawności ogólnej pozwalający na podanie bardziej intensywnej terapii indukującej
Objawowy/bezobjawowy charakter choroby	Możliwość ponownej resekcji guza wątroby i/lub płuc
Wrażliwość na chemioterapię	Gotowość do poddania się bardziej intensywnej terapii
Obecność prognostycznych czynników molekularnych (np. mutacja <i>Ras</i> , <i>BRAF</i>)	-

Wytyczne ESMO z 2010 roku [23] dotyczące leczenia zaawansowanego raka jelita grubego w pierwszej kolejności dzielą pacjentów na dwie główne grupy w zależności od możliwości zastosowania leczenia agresywnego. Kolejny podział wprowadzony dotyczy statusu genu kodującego białko *K-Ras*.

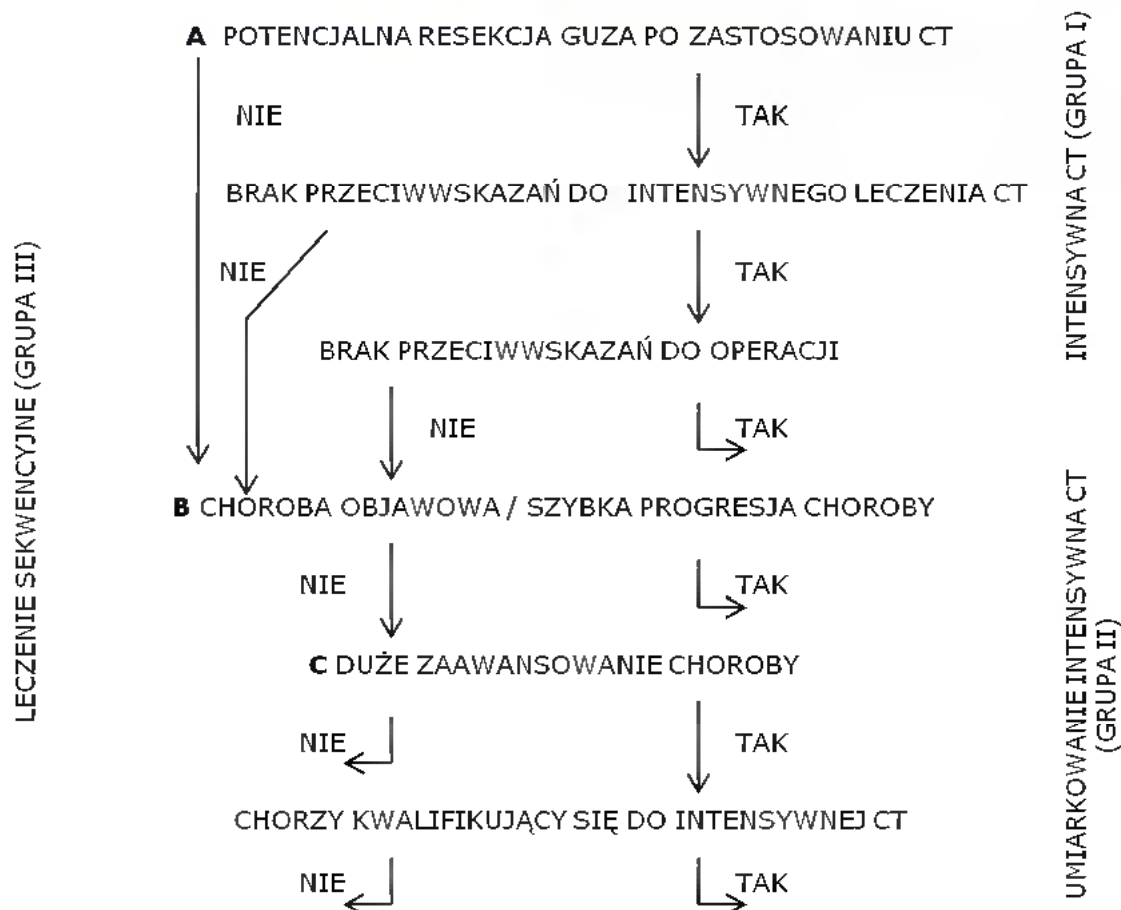
W grupie pacjentów, u których można zastosować leczenie intensywne (około 85% chorych), niezależnie od statusu genu *K-Ras* rekomenduje się leczenie bewacyzumabem w połączeniu z dwuskładnikowym schematem chemioterapii (duplety). Leczenie z udziałem cetuksymabu w połączeniu z chemioterapią wskazane jest jedynie wśród pacjentów z dzikim genem *K-Ras*.

W przypadku chorych, którzy nie kwalifikują się do agresywnego leczenia (około 15%) zaleca się podanie bewacyzumabu w połączeniu z 5-FU lub kapecytabiną. [23] (Rysunek 1)



Rysunek 1. Schemat leczenia I linii mCRC – wytyczne ESMO 2010 rok [23]

W dokumencie przedstawiającym konsensus w zakresie praktyki klinicznej w leczeniu CRC ESMO z 2012 roku biorąc pod uwagę czynniki wymienione w Tabeli 6 podzielono pacjentów na 4 grupy [IV, B]. Dobór sposobu leczenia jest ściśle uzależniony od wybranej strategii i stanu klinicznego każdego pacjenta i został przedstawiony na rysunku poniżej.



Rysunek 2. Schemat leczenia I linii mCRC – wytyczne ESMO 2012 rok [22]

Tabela 7.

Proponowany przez ESMO podział pacjentów, ze względu na stan kliniczny, cel leczenia oraz sugerowane postępowanie terapeutyczne

Grupa	Cel leczenia	Postępowanie ^a	
		(-) K-Ras	(+) K-Ras
<p>Grupa O - pacjenci z ograniczonym guzem wątroby i/lub płuca (R0) kwalifikujący się do jego resekcji</p>	<p>Wyleczenie, zminimalizowanie ryzyka wznowy choroby</p>	<p>Leczenie operacyjne (resekcja guza) lub FOLFOX</p>	
<p>Grupa I - pacjenci w dobrym stanie ogólnym, z pierwotnie nieresekcyjnym guzem wątroby i/ lub płuca (R1), u których istnieje prawdopodobieństwo, że zastosowanie indukcyjnej terapii doprowadzi do zmniejszenia rozmiaru guza pozwalającego na wykonanie resekcji</p>	<p>Maksymalne zmniejszenie masy guza</p>	<p>FOLFIRI +C (++++) FOLFOX + C/P (++++) FOLFOX/XELOX + B (++)^b[+] FOLFOXIRI (++)^b[+] FOLFIRI/XELIRI + B (++)^b[+] FOLFOX/XELOX (+) FOLFIRI/XELIRI (+) IRIS(+)</p>	<p>FOLFOX/XELOX + B (++++) FOLFOXIRI (++)^b[+] FOLFIRI/XELIRI + B(++)^b[+] FOLFOX/XELOX (+) FOLFIRI/XELIRI (+) IRIS (+)</p>
<p>Grupa II - pacjenci z wielonarządowymi przerzutami, z szybką, postępującą progresją choroby i objawami ze strony nowotworu i/ lub ryzykiem szybkiego pogorszenia choroby, u których istniejące choroby towarzyszące pozwalają na zastosowanie intensywnej CT</p>	<p>Szybkie zmniejszenie masy guza Osiągnięcie kontroli progresji choroby</p>	<p>FOLFIRI +C (++++) FOLFOX + P (++++) FOLFOX/XELOX + B (++++) FOLFIRI/XELIRI + B (++)^b[+] FOLFOXIRI (++)^b[+] FOLFOX + C (++)^b[+] FOLFOX/XELOX (+) FOLFIRI/XELIRI (+) IRIS (+)</p>	<p>FOLFOX/XELOX + B (++++) FOLFIRI/XELIRI + B (++)^b[+] FOLFOX/XELOX (++) FOLFIRI/XELIRI (++) FOLFOXIRI (++)^b IRIS (+)</p>
<p>Grupa III - pacjenci z wielonarządowymi przerzutami, niekwalifikującymi się do resekcji, z brakiem objawów związanych z nowotworem, z niskim ryzykiem szybkiej progresji choroby, z ciężkimi chorobami współtowarzyszącymi (z wykluczeniem możliwości interwencji chirurgicznych czy podania intensywnej CT)</p>	<p>Zahamowanie dalszej progresji choroby Zmniejszenie wielkości guza - drugorzędne Terapia mało toksyczna</p>	<p>FUFOL/Cape (mono) (++++) FUFOL/Cape + B (++++) XELOX/FOLFOX (++) XELIRI/FOLFIRI (++) IRIS (+) C/P (mono) (+) Watchful waiting (+ dla wyselekcjonowanej populacji)</p>	<p>FUFOL/Cape (mono) (++++) FUFOL/Cape + B (++++) XELOX/FOLFOX (++) XELIRI/FOLFIRI (++) (IRIS) (+) Watchful waiting (+ dla wyselekcjonowanej populacji)</p>

a) uzgodniona rekomendacja, wybór leczenia może zostać zmodyfikowany biorąc pod uwagę indywidualny stan pacjenta; b) FOLFOXIRI (wyniki dwóch małych RCT), przedstawiającymi sprzeczne wnioski; c) brak badań RCT dla schematu FOL/XEL (IRI) + B; B – bewacyzumab, C – cetuksymab, P – panitumumab, IRIS – lryntekan + S1.

Poza wyznaczonymi przez ekspertów ESMO grupami pacjentów, wybór sposobu leczenia podyktowany jest również brakiem/ obecnością mutacji genu z rodziny *Ras*. Dostępne dane wskazują, że chorych na raka jelita grubego z potwierdzoną mutacją w genach *Ras* nie należy leczyć przeciwciałami monoklonalnymi anty – EGFR, ponieważ nie tylko nie przynosi im to korzyści, ale następstwem stosowania tych leków mogą być gorsze wyniki leczenia. **Jedynym rekomendowanym przeciwciałem w grupie pacjentów z mutacją genu *Ras* jest bewacyzumab w skojarzeniu z CT.**

Grupa I: W przypadku chorych, z ograniczoną liczbą przerzutów do wątroby/płuc kwalifikujących się do metastazektomii celem leczenia powinno być maksymalne zmniejszenie masy guzów wtórnych, a następnie ich wycięcie. Dlatego też, w ramach terapii indukcyjnej zaleca się podanie intensywnej chemioterapii tj. dubletów, czyli schematów zawierających obok pochodnych fluoropirymidyny również irynotekan lub oksaliplatynę (FOLFIRI, FOLFOX) lub nawet tripletów zawierających połączenie pochodnych fluoropirymidyny z oksaliplatyną i irynotekaniem (FOLFOXIRI) lub też połączenie dubletów z bewacyzumabem lub cetuksymabem/panitumumabem. [II, B]

Grupa II: Celem leczenia w tej grupie chorych nie jest maksymalne zmniejszenie guza, lecz uzyskanie szybkiej kontroli progresji oraz poprawa w zakresie redukcji wielkości guza a co za tym idzie poprawa stanu ogólnego chorego. Terapia I rzutu powinna opierać się na podaniu dubletów lub nawet tripletów chemioterapii. Decyzję dotyczącą wyboru leczenia (dublety vs triplety) podejmuje się indywidualnie na podstawie stanu ogólnego pacjenta i dynamiki nowotworu. U niewielkiej liczby chorych dopuszcza się możliwość leczenia sekwencyjnego stosując monoterapię fluorouracylem z leukoworyną. [II, B]

Grupa III: W przypadku chorych niekwalifikujących się do radykalnej metastazektomii, z niskim ryzykiem szybkiej progresji choroby, asymptomatycznych, z towarzyszącymi chorobami celem leczenia jest zahamowanie dalszej progresji choroby, przy zastosowaniu mało toksycznych terapii. W tej grupie pacjentów zaleca się terapię sekwencyjną, rekomendując rozpoczęcie leczenia od monoterapii (z udziałem pochodnych fluoropirymidyny). Przeprowadzone obserwacje, wskazują, iż zastosowanie jedynie monoterapii z udziałem pochodnych fluoropirymidyny w ramach leczenia I linii nie ma negatywnego wpływu na końcowe efekty leczenia. Jednakże związane jest z krótszym przeżyciem całkowitym wynoszącym mniej niż 20 miesięcy w porównaniu z chorymi przyjmującymi w ramach terapii I rzutu bardziej intensywne schematy chemioterapii, gdzie raportowana mediana jest dłuższa (> 20 miesięcy). Należy przypuszczać, iż u podstaw obserwowanych różnic stoi sposób doboru pacjentów. W III grupie pacjentów połączenie monoterapii fluoropirymidyny oraz bewacyzumabu przynosi korzyść kliniczną w postaci istotnego statystycznie wydłużenia mediany czasu wolnego od progresji, bez wpływu na przeżycie całkowite i jest dobrze tolerowane również w grupie chorych starszych. [II, B]. Rekomenduje się również stosowanie następujących schematów chemioterapii: XELOX, FOLFOX oraz FOLFIRI/XELIRI. *Watchful waiting* rekomenduje się tylko po spełnieniu konkretnych warunków w zakresie stanu wyjściowego pacjenta [II, B].

Wytyczne PUO [27]

Wytyczne *Polskiej Unii Onkologii* z 2013 roku również wskazują, iż u chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego w dobrym stanie klinicznym preferowane jest zastosowanie w ramach I linii leczenia schematów bardziej złożonych zawierających poza fluoropirymidyną również oksaliplatynę (np. FOLFOX-4, XELOX) lub irynotekan (np. FOLFIRI) nie zalecają natomiast podawania skojarzenia kapecytabiny z irynotekaniem (np. XELIRI) ze względu na złą tolerancję leczenia. Schemat XELOX w porównaniu ze schematem FOLFOX-4 pozwala na uzyskanie nieco mniejszego odsetka odpowiedzi na leczenie, jednakże charakteryzuje się podobną skutecznością zarówno w zakresie przeżycia całkowitego jak również przeżycia wolnego od progresji choroby. Wybór konkretnego schematu leczenia zależy od obecności przeciwwskazań do podania irynotekanu i oksaliplatyny wynikających z oczekiwanych toksyczności oraz z zaplanowanej strategii leczenia sekwencyjnego. Stosowanie terapii z udziałem irynotekanu w I linii leczenia oraz oksaliplatyny w II rzucie leczenia lub odwrotnie jest standardowym sposobem postępowania pozwalającym na uzyskanie mediany czasu przeżycia chorych wynoszącej nawet 21 miesięcy. U chorych w nieco gorszym stanie sprawności lub z przeciwwskazaniami do leczenia oksaliplatyną i irynotekaniem zaleca się podanie mniej intensywnego leczenia stosując fluorouracyl z folinianem wapnia (FL) lub samą kapecytabinę. Wybór tej opcji leczenia preferowany jest wśród pacjentów, u których dynamika choroby jest niewielka a objawy skąpe.

Wytyczne PUO z 2013 roku wskazują, iż w przypadku chęci wdrożenia terapii ukierunkowanej molekularnie należy przeprowadzić badanie w kierunku braku/obecności mutacji genu K – Ras, zaznaczając, iż w przypadku wykazania mutacji K-Ras jedynym rekomendowanym przeciwciałem jest bewacyzumab.

Rola terapii z zastosowaniem **bewacyzumabu** dalej pozostaje niejednoznacznie określona. Wytyczne prezentują, iż „Wartość bewacyzumabu podawanego w ramach I rzutu leczenia jest przedmiotem kontrowersji”, między innymi ze względu na duże ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. **Jeżeli lek jest podawany zaleca się go łączyć z schematem FOLFIRI.**

3.1.1.4. Opinia eksperta wewnętrznego

[REDACTED]

3.1.1.5. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego celem określenia rzeczywistej praktyki klinicznej leczenia I linii mCRC [29]

W maju 2013 r. w pięciu ośrodkach onkologicznych zajmujących się leczeniem raka jelita grubego w Polsce przeprowadzono badanie ankietowe. Informacje zwrotne zostały pozyskane drogą mailową.

Celem badania było oszacowanie populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego w Polsce jak również ustalenie, który z powszechnie stosowanych schematów chemioterapii opartej na fluoropirymidynie stanowi praktykę kliniczną w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego.

[REDACTED]

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki badania ankietowego dotyczące oszacowania populacji docelowej oraz udziałów w rynku.

Tabela 8
Wyniki badania ankietowego dotyczące oszacowania populacji oraz udziałów w rynku [29]

Parametr	Srednia wartość (min; max)
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2. Interwencja oceniana

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Avastin® (bewacyzumab) dostępny w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, który stosowany w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy i/lub odbytnicy z przerzutami. [1]

Obecna praktyka kliniczna określa, iż bewacyzumab stosuje się w połączeniu ze schematami chemioterapeutycznymi opartymi na pochodnych fluoropirymidyny (5-fluorouracyl, kapecytabina) dodatkowo dołączane są oksaliplatyna lub irynotekan. [3, 15, 27, 28].

Jednakże biorąc pod uwagę zapis programu lekowego dla bewacyzumabu, gdzie jednoznacznie określono rodzaj schematu chemioterapii dodanego do bewacyzumabu, leczenie podawane będzie w **schemacie B+ FOLFIRI**. [3]

Bewacyzumab

Grupa ATC: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, przeciwciała monoklonalne kod ATC: L01XC07 [1]

Mechanizm działania leku: Bewacyzumab jest przeciwciałem monoklonalnym wykazującym powinowactwo do czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), który uznany jest jako kluczowy mediator waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonna. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF redukuje nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza. [1]

Wskazania do stosowania: Bewacyzumab stosowany jest w leczeniu następujących typów nowotworów:

- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu dorosłych pacjentów z **rakiem okrężnicy i/lub odbytnicy z przerzutami**,
- w skojarzeniu z kapecytabiną jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z **rozsiałym rakiem piersi**, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni,
- w skojarzeniu z interferonem alfa-2a w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z **zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki**,
- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w terapii pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z **nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca**, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa,
- w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO nabłonkowym **rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej**,
- w skojarzeniu z karboplatyną i gemcytabiną w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny **raka nabłonkowego jajnika, raka jajowodu**

lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.

- w skojarzeniu z paklitakselem, topotekanem lub pegylowaną lizosomalną dokсорubicyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z **nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej**, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii i u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF [1]

Dawkowanie i sposób podania leku w omawianym wskazaniu: Lek Avastin® podaje się w postaci infuzji dożylnych. Odpowiednia jest zarówno dawka wynosząca 5 mg/kg masy ciała lub 10 mg/kg masy ciała podawana co 2 tygodnie jak i 7,5 mg/kg masy ciała lub 15 mg/kg masy ciała podawana co 3 tygodnie. [1]

Zaleca się, aby leczenie kontynuowano aż do wystąpienia progresji choroby zasadniczej lub wystąpienia nieakceptowanej toksyczności. [1]

Przeciwwskazania do stosowania leku: Stosowanie leku Avastin® jest przeciwwskazane w przypadku istnienia nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą jak również nadwrażliwości na produkty otrzymywane z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) lub inne rekombinowane ludzkie lub humanizowane przeciwciała. Dodatkowym przeciwwskazaniem do stosowania leku jest ciąża. [1]

Status rejestracyjny leku Avastin®: Pierwszą decyzję dotyczącą rejestracji produktu Avastin® w omawianym wskazaniu uchwaliła Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA), która dnia 26 lutego 2004 roku wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu leku we wskazaniu leczenie I linii raka jelita grubego z przerzutami. Dwa lata później (20 czerwca 2006 roku) wskazanie do stosowania zostało poszerzone o leczenie II linii raka jelita grubego z przerzutami w skojarzeniu z chemioterapią opartą na 5-fluorouracylu podanym dożylnie. W styczniu tego roku (2013), FDA poszerzyła wskazanie do stosowania dla leku, aprobując jego podanie w połączeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie oraz irynotekanie lub oksaliplatynie u pacjentów, w których zaobserwowano progresję choroby w trakcie terapii z udziałem bewacyzumabu.

Na terenie Unii Europejskiej produkt leczniczy Avastin® został dopuszczony do obrotu w ramach procedury centralnej dnia 12 stycznia 2005. Decyzję tą przedłużono dnia 14 stycznia 2010. Obecnie bewacyzumab podaje się zarówno w I jak i II linii leczenia mCRC. [1]

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w zależności do wielkości opakowania: EU/1/04/300/001 – 100mg/4 ml fiolka oraz EU/1/04/300/002- 400 mg/16 ml fiolka. [1]

Podmiot odpowiedzialny: Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Wielka Brytania.

Wytwórca: Roche Pharma AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Niemcy [1]

Status refundacyjny leku Avastin® w Polsce: Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 grudnia 2011 roku w sprawie utworzenia programów terapeutycznych w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego, lek Avastin® podawany w skojarzeniu wraz ze schematem FOLFOX-4 jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu terapeutycznego

w leczeniu II linii raka jelita grubego z przerzutami, u pacjentów po niepowodzeniu terapii z udziałem irynotekanu stosowanej w ramach I linii leczenia. Leczenie jest dostępne bezpłatnie po spełnieniu warunków zawartych w Programie. [3] Od marca 2013 r. produkt leczniczy Avastin® jest również refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48)”. [44]

Schemat FOLFIRI

Szczegółowy opis schematu FOLFIRI (wraz z uwzględnieniem charakterystyki składowych schematu) przedstawiono w rozdziale 3.1.3.1.

3.1.2.1. Przegląd rekomendacji refundacyjnych dla leku Avastin®

Przegląd rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – bewacyzumabu w analizowanym wskazaniu, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej jak i nazwę handlową leku.

Przeszukano i przeanalizowano strony internetowe następujących organizacji zajmujących się między innymi wydawaniem rekomendacji dotyczących finansowania nowych technologii:

- *Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM),*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE),*
- *The Scottish Medicines Consortium (SMC),*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC),*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH),*
- *Ontario Canada,*
- *Tandvårds-och läkemedelsförmånsverket(TLV),*
- *Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS)*
- *Haute Autorité de Santé (HAS).*

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji dotyczącej finansowania bewacyzumabu w leczeniu mCRC w wnioskowanej subpopulacji, wszystkie zidentyfikowane prace odnosiły się do finansowania leczenia bewacyzumabem w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, bez względu na istnienie/brak mutacji genów kodujących białka *Ras*.

Na stronach agencji AOTM (Polska), agencji HAS (Francja), agencji Ontario (Kanada-prowincja) oraz PBAC (Australia) odnaleziono pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania leku Avastin® w leczeniu mCRC. Podczas gdy w Wielkiej Brytanii (NICE), Szkocji (SMC) nie rekomenduje się stosowania Avastin® ze względu na niekorzystny stosunek kosztów do niewielkich efektów klinicznych. Pomimo braku rekomendacji aprobującej finansowanie produktu leczniczego Avastin® przez Organy właściwe w Wielkiej Brytanii, lek jest finansowany z innych funduszy. Według danych NHS' National Cancer Action Team (NCAT) blisko 25% podań złożonych pomiędzy 04.2011 a 05.2012 dotyczyła finansowania bewacyzumabu w różnych wskazaniach, z czego jedna czwarta w omawianym wskazaniu (rak jelita grubego z przerzutami). [39]

Odnalezione rekomendacje dotyczące leku Avastin® w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego zostały zebrane i krótko uzasadnione w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Rekomendacje refundacyjne dotyczące leku Avastin® w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami

Agencja HTA	Rodzaj rekomendacji
AOTM	2008, BRAK ¹ [33] 2010, POZYTYWNA ² [34, 35] 2011, RK: NEGATYWNA [35]/ Prezes AOTM: POZYTYWNA [36]
NICE	2010, NEGATYWNA ³ [42]
SMC	2008, NEGATYWNA ⁴ [38]
PBAC	2008, POZYTYWNA ⁵ [41]
CADTH	BRAK
Ontario Canada	2009, CED: NEGATYWNA ⁶ [43]/ EXECUTIVE OFFICER: POZYTYWNA ⁷
HAS	2005, POZYTYWNA ⁸ [39, 40]
TLV	BRAK
MPSP	BRAK

1) zgłoszono szereg zastrzeżeń co do jakości analiz, m.in. dotyczyły one profilu bezpieczeństwa leczenia bewacyzumabem, jak również doboru populacji (nie uwzględniono grupy pacjentów przyjmującej FL) i oszacowania kosztów leczenia; 2) w połączeniu ze schematem opartym na fluoropirymidynie oraz irynotekanie; uwagi agencji: potrzeba podjęcia negocjacji cenowych 3)niekorzystny stosunek kosztów do niewielkich efektów zdrowotnych 4) Niewielkie efekty kliniczne związane z dodaniem bewacyzumabu do standardowych metod leczenia mCRC (CT) Brak wiarygodnej analizy kosztowej; 5) I linia leczenia mCRC; 6) leczenie wcześniej nieleczonych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami; niekorzystny stosunek kosztów do niewielkich efektów zdrowotnych; 7) pozytywna finansowanie w ramach *New Drug Founding Program*; 8) leczenie pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami

3.1.3. Interwencja alternatywna

3.1.3.1. Opcje terapeutyczne stosowane w omawianym wskazaniu w Polsce

Leczenie raka jelita grubego z przerzutami niezależnie od statusu genu kodującego białka *Ras* w Polsce opiera się głównie na chemioterapii. Rodzaj chemioterapii dobierany jest indywidualnie w zależności od stanu klinicznego pacjenta oraz dynamiki choroby.

Dodatkowo w ramach leczenia można zastosować leki ukierunkowane molekularnie takie jak: bewacyzumab, cetuksymab oraz panitumumab, przy czym cetuksymab i panitumumab wskazane są jedynie w populacji z brakiem mutacji w obrębie genu *K-Ras*. Poniżej zaprezentowano zalecane schematy chemioterapii stosowane w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami.

Schematy chemioterapii oparte na pochodnych fluoropirymidyny

W Polsce leczenie oparte na chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny w połączeniu z oksaliplatyną lub irynotekaniem jest obecnie standardem postępowania w terapii I linii zaawansowanego raka jelita grubego, niezależnie od istnienia/braku mutacji genów z rodziny *Ras*. Do najczęściej stosowanych schematów chemioterapii leczenia raka jelita grubego zalicza się następujące połączenia leków:

- FL,
- IFL,
- FOLFIRI,
- FOLFOXIRI,
- FOLFOX-4,
- XELIRI,
- XELOX. [2, 27]

Dodatkowo w ramach leczenia I linii w grupie pacjentów w gorszym stanie klinicznym stosuje się również monoterapię kapecytabiną.

Tabela 10.
Sposób dawkowania analizowanych schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego [2, 27]

Rodzaj	Dawkowanie	Czas trwania cyklu
FL	FA: 200 mg/m ² i.v. (we wlewie – 2h) d. 1 i 2 FU: 400 mg/m ² i.v. d. 1 i 2 600 mg/m ² i.v. (22h) d: 1 i 2	co 14 dni
kapecytabina	KAP: 1250 mg/m ² p.o. 2 x dziennie d: 1-14	co 21 dni
IFL	IRI: 125 mg/ i.v. (wlew 90 minutowy), co 7 dni FA: 20 mg/ m ² i.v, co 7 dni FU: 500 mg/m ² iv. bolus, co 7 dni	co 21 dni

Rodzaj	Dawkowanie	Czas trwania cyklu
FOLFIRI	IRI: 180 mg/ m ² i.v (wlew 30-90 min), d. 1 FA (racemat): 200 mg/ m ² i.v (wlew 2h), d. 1 FU: 400 mg/ m ² i.v. (bolus), d. 1 i 2 600 mg/ m ² i.v. (wlew 22h) d. 1 oraz 2	co 14 dni
FOLFOXIRI	IRI: 150 mg/ m ² i.v (wlew 30 min), d. 1 OXA: 65 mg/m ² i.v (wlew 2h) d. 2 FA (racemat): 200 mg/ m ² i.v (wlew 2h), d. 2 i 3 (jednocześnie z OXA) FU: 400 mg/ m ² i.v. d. 2 i 3 600 mg/ m ² i.v. (wlew 22h) d. 2 oraz 3	co 14 dni
FOLFOX-4	OXA: 85 mg/m ² i.v (wlew 2h) d. 1 FA(racemat): 200 mg/m ² i.v (wlew 2h) d.1i 2 (jednocześnie z OXA) FU: 400 mg/ m ² i.v. (bolus), d. 1 i 2 600 mg/m ² i.v. (22h) d: 1 i 2	co 14 dni
XELOX	KAP: 850-1000 mg/m ² p.o. 2 x dziennie, d.1-14 OXA: 130 mg/m ² i.v. d. 1	co 21 dni

Fluorouracyl

Opis danej technologii przygotowano na podstawie CHPL dla produktu Fluorouracyl-Ebewe® [45]

5-Fluorouracyl jest lekiem stosowanym zarówno we wlewie jak i wstrzyknięciu. Zaliczany jest do grupy leków zwanych analogami pirymidyny. [45]

Grupa ATC: cytostatyki, analogi puryn: L 01 BC 02 [45]

Mechanizm działania: 5-Fluorouracyl jest antymetabolitem. Jako antagonistę pirymidynowy wpływa na syntezę DNA i hamuje podział komórki. 5-fluorouracyl uzyskuje aktywność przeciwnowotworową dopiero po przekształceniu do form ufosforylowanych tj. 5-fluoruryndyny i 5-fluorodeoksyurudyny. [45]

Wskazania do stosowania: 5-fluorouracyl wskazany jest w leczeniu nowotworów złośliwych w szczególności raka piersi, okrężnicy i odbytnicy jak również żołądka i trzustki. Stosowany jest w ramach monoterapii lub terapii skojarzonej.

Dawkowanie i sposób podania leku w omawianym wskazaniu: W leczeniu raka jelita grubego stosuje się zarówno wlewy jak również wstrzyknięcia dożylnie. Należy jednak podkreślić, że wlew jest bardziej korzystny, gdyż mniejsza ryzyko wystąpienia toksyczności. [45]

Wlew dożylny: Dawkę dobową wynoszącą 15 mg/kg m.c. (600 mg/m²) lecz nie więcej niż 1 g na infuzję, należy rozcieńczyć w 300-500 ml 5% roztworu glukozy lub 0,9% roztworu chloru sodu i podawać we wlewie trwającym 4 godziny. Jeśli nie występują objawy niepożądane wlew należy podawać przez kolejne dni aż do osiągnięcia całkowitej dawki wynoszącej 12-15 g. Leczenie należy

przerwać w przypadku wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego lub krwiotwórczego.

Wstrzyknięcie dożylnie: Dawkę 12 mg/kg masy ciała (480 mg/m^2) na dobę można podawać we wstrzyknięciu dożylnym przez 3 dni. Jeśli nie wystąpią objawy niepożądane w 5, 7 oraz 9 dniu należy podawać lek w dawce 6 mg/kg masy ciała (240 mg/m^2).

W leczeniu podtrzymującym stosuje się dawkę 5-10 mg/kg masy ciała ($200\text{-}400 \text{ mg/m}^2$) we wstrzyknięciu dożylnym 1 raz w tygodniu. We wszystkich przypadkach leczenie podtrzymujące należy podjąć dopiero po ustąpieniu działań niepożądanych. [45]

Przeciwwskazania: Przeciwwskazaniami do stosowania leku są:

- Nadwrażliwości na podanie składnika aktywnego (5-fluorouracylu),
- Poważne zmiany w obrazie krwi,
- Zahamowanie czynności szpiku kostnego, zwłaszcza po radioterapii lub leczeniu innymi środkami przeciwnowotworowymi,
- Krwotoki,
- Zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej i przewodu pokarmowego,
- Ciężka biegunka,
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby i/lub nerek,
- Choroby zakaźne o ciężkim przebiegu,
- Ciężkie wyniszczenie organizmu,
- Stężenie bilirubiny w osoczu wynoszące ponad $85 \text{ }\mu\text{mol/l}$. [45]

Status rejestracyjny i refundacyjny leku w Polsce: W Polsce dostępne są następujące preparaty zawierające 5-fluorouracyl: 5-Fluorouracil–Ebewe, Fluorouracil 1000 medac, Fluorouracil 500 medac, Fluorouracil 5000 medac, Fluorouracil Accord[43]. Wybrane produkty są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu chemioterapii. Poziom odpłatności: bezpłatny [44]

Kapecytabina

Opis danej technologii przygotowano na podstawie CHPL dla produktu Xeloda® [45]

Grupa ATC: cytostatyk (antymetabolit), kod ATC: L 0 1BC 06 [45]

Mechanizm działania: Kapecytabina jest lekiem zaliczanym do grupy antymetabolitów, której mechanizm działania opiera się na niszczeniu komórki nowotworowej w fazie podziału. Kapecytabina jest prolekiem, który w organizmie ulega przekształceniu do 5-fluorouracylu (5-FU). Kapecytabinę podaje się w postaci tabletek, podczas gdy 5-fluorouracyl wymaga podawania we wstrzyknięciach. [45]

Wskazania do stosowania: Kapecytabina stosowana jest w leczeniu następujących schorzeń:

- **rak okrężnicy** u pacjentów uprzednio leczonych chirurgicznie w „stadium III” lub stadium C według Duke’a (monoterapia lub leczenie skojarzone);
- **rak okrężnicy i odbytnicy z przerzutami** (monoterapia lub leczenie skojarzone);
- **zaawansowany rak żołądka** w skojarzeniu z innymi schematami zawierającymi platynę (np. cisplatyna);
- **miejscowo zaawansowany lub z przerzutami rak sutka**. Kapecytabinę podaje się w skojarzeniu z docetakselem (inny lek przeciwnowotworowy) po niepowodzeniu leczenia antracyklinami (inny rodzaj leków przeciwnowotworowych). Lek Xeloda® można również stosować w monoterapii po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i taksanami (inny rodzaj leków przeciwnowotworowych) lub w przypadkach, gdy ponowne zastosowanie antracyklin jest przeciwwskazane. [45]

Dawkowanie i sposób podania leku: Kapecytabina jest lekiem stosowanym doustnie w dawce wynoszącej od 625–1250 mg/m² powierzchni ciała w zależności od rodzaju nowotworu. Lek stosuje się dwa razy dziennie. Tabletki przyjmuje się w ciągu 30 minut po posiłku, popijając wodą. W leczeniu skojarzonym raka jelita grubego zaleca się podanie kapecytabiny w dawce od 800 do 1000 mg/m² powierzchni ciała, przy podawaniu dwa razy na dobę przez 14 dni z następującą po tym 7-dniową przerwą, lub do 625 mg/m²pc. dwa razy na dobę przy podawaniu bez przerwy. Leczenie zwykle kontynuuje się do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanej toksyczności. [45]

Przeciwwskazania: Leku Xeloda® nie należy stosować u osób, u których może występować nadwrażliwość (uczulenie) na kapecytabinę, fluorouracyl lub którykolwiek składnik preparatu. Leku Xeloda nie stosuje się również w przypadku stwierdzenia w wywiadzie wystąpienia ciężkich i nietypowych reakcji po zastosowaniu leczenia fluoropirymidynami (grupa leków przeciwnowotworowych), u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy dihydropirymidynowej (niski poziom enzymu), ciężką leukopenią, neutropenią lub trombocytopenią (niskie poziomy krwinek białych lub płytek krwi), u chorych z ciężką niewydolnością funkcji wątroby i nerek jak również u pacjentów leczonych sorywudyną lub podobnymi lekami p/nowotworowymi np. briwudyną oraz w ciąży i okresie karmienia piersią. [45]

Status rejestracyjny i refundacyjny leku w Polsce: W Polsce dostępne są następujące preparaty zawierające kapecytabinę: Xeloda, Capecitabine Accord, Capecitabine Actavis, Capecitabine Fresenius Kabi, Capecitabine Glenmark, Capecitabine Polpharma, Capecitabine Sandoz, Capecitabine Teva, Capecitabine Zentiva, Capecitabine Medac, Capecitalox, Coloxet, Ecansya, Symloida, Vopecidex, Xalvobin. Leki te są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu chemioterapii. Poziom odpłatności: bezpłatny. [44]

Oksaliplatin

Opis danej technologii przygotowano na podstawie CHPL dla produktu Oxaliplatin Kabi® [46]

Grupa ATC: inne środki przeciwnowotworowe, związki platyny; L01XA 03 [46]

Mechanizm działania: Oksaliplatyna jest pochodną platyny III generacji należąca do leków o działaniu alkilującym i przeciwdziałającym replikacji DNA. Wykazuje efekt supra-addytywny lub potencjalizujący w stosunku do fluorouracylu. Lek dostępny jest w postaci roztworu do infuzji. [46]

Wskazania do stosowania: Oksaliplatyna podawana w skojarzeniu z 5-fluorouracyłem (5-FU) oraz folinianem wapnia (FA) wskazana jest w:

- Leczeniu uzupełniającym raka **okrężnicy III stopnia** po całkowitej resekcji guza pierwotnego w połączeniu z 5-fluorouracyłem (5-FU) i kwasem folinowym (FA);
- Leczeniu systemowym raka **okrężnicy i/lub odbytnicy z przerzutami**. [46]

Dawkowanie i sposób podania leku: Oksaliplatynę stosuje się zawsze przed podaniem pochodnych fluoropirymidyny. Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami wynosi 85 mg/m² powierzchni ciała dożylnie, co dwa tygodnie przez 12 cykli (6 miesięcy). Lek podaje się we wlewie trwającym od 2 do 6 godzin. Dawkę można modyfikować, w zależności od tolerancji leku. [46]

Oksaliplatyna była stosowana głównie w połączeniu z 5-fluorouracyłem (5 FU), podawanym w ciągłym wlewie dożylnym. Produkt podawany w połączeniu z 5-fluorouracyłem (5 FU), w schemacie dawkowania co dwa tygodnie, stosowano zarówno w bolusie, jak i w ciągłym wlewie dożylnym. [46]

Przeciwwskazania: Oksaliplatyna jest przeciwwskazana u pacjentów:

- ze znaną nadwrażliwością na oksaliplatynę;
- w okresie karmienia piersią;
- z objawami zahamowania czynności szpiku kostnego przed pierwszym cyklem leczenia: liczba neutrofilów < 2x10⁹/l i(lub) liczba płytek krwi < 100x10⁹/l;
- z neuropatią czuciową z zaburzeniem czynnościowym przed pierwszym cyklem leczenia;
- z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min). [46]

Status rejestracyjny i refundacyjny leku w Polsce: W Polsce dostępne są następujące preparaty zawierające oksaliplatynę: Oxaliplatin Kabi, Oxaliplatin Teva, Oxaliplatin Accord. Wybrane preparaty są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu chemioterapii. Poziom odpłatności: bezpłatny [44].

Irynotekan

Opis danej technologii przygotowano na podstawie CHPL dla produktu Campto® [47]

Grupa ATC: leki cytostatyczne, inhibitory topoizomerazy I, L01X X19. [47]

Mechanizm działania: Irynotekan jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny o działaniu hamującym replikację DNA w następstwie tworzenia trwałych połączeń DNA i topoizomerazy I pod wpływem aktywnego metabolitu leku. Lek dostępny jest jak roztwór do infuzji. [47]

Wskazania do stosowania: Irynotekan jest stosowany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym stadium raka jelita grubego (okrężnicy i odbytnicy):

- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio chemioterapii z powodu zaawansowanej choroby nowotworowej;
- w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia 5-fluorouracylem;
- w skojarzeniu z cetuksymabem w leczeniu pacjentów z rozsianą postacią raka jelita grubego, którego komórki wykazują ekspresję receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego z zastosowaniem irynotekanu;
- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym oraz bewacyzumabem jako lek pierwszego rzutu w leczeniu pacjentów z rozsianą postacią raka jelita grubego (okrężnicy lub odbytnicy). [47]

Dawkowanie i sposób podania leku

Bezpieczeństwo i skuteczność irynotekanu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) zostały określone w następującym schemacie dawkowania. [47]

W połączeniu z 5-FU/FA w schemacie co dwa tygodnie. Zalecana dawka leku wynosi 180 mg/m² pc. podawana raz na dwa tygodnie we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 minut, po którym podaje się we wlewie dożylnym kwas folinowy i 5-fluorouracyl. [47]

Leczenie irynotekaniem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub znacznego nasilenia działań niepożądanych. [47]

Przeciwwskazania: Irynotekan nie może zostać zastosowany w przypadku:

- nadwrażliwość na chlorowodorek irynotekanu lub na inne składniki produktu;
- występowania przewlekłej choroby zapalnej jelit i (lub) niedrożność jelita grubego;
- ciąży i karmienia piersią;
- gdy stężenie bilirubiny w surowicy >3 GGN;
- ciężkich zaburzeń czynności szpiku;
- stanu sprawności wg klasyfikacji WHO >2;
- jednoczesnego stosowania preparatów dziurawca. [47]

Status rejestracyjny i refundacyjny leku w Polsce: W Polsce dostępne są następujące preparaty zawierające irynotekan: Campto· Irinotecan Fresenius, Irinotecan medac oraz Irinotecan-Ebewe. Leki te są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu chemioterapii Poziom odpłatności: bezpłatny [44].

Folinian wapnia

Opis danej technologii przygotowano na podstawie CHPL dla produktu Leucovorin CA Teva®. [48]

Folinian wapnia jest solą wapniową kwasu 5-formylo-4 hydroksyfoliowego. Jest on aktywnym metabolitem kwasu folinowego i ważnym koenzymem w biosyntezie kwasów nukleinowych podczas leczenia cytostatykami. [48]

Grupa ATC: odtrutki stosowane w leczeniu przeciwnowotworowym: V03AF03 [48]

Mechanizm działania: Folinian wapnia uczestniczy w przemianach biochemicznych fluoropirymidyną (5-fluorouracyl-5-FU) i zwiększa jej działanie cytotoksyczne. 5-FU hamuje syntezę DNA powodując utworzenie kompleksu FdUMP, syntetazy tymidynowej (TS) i kofaktora 5'10' metylenotetrahydrofolinowego (Me-THP). Synteza DNA nie ulega całkowitemu zahamowaniu, ponieważ zachowane zostaje śladowe uwalnianie TS. Folinian wapnia nasila hamowanie syntezy DNA poprzez stabilizację kompleksu FdUMP/TS/Me-THP. [48]

Wskazania do stosowania: Folinian wapnia wskazany jest w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem w leczeniu cytostatycznym pacjentów z zaawansowaną postacią raka jelita grubego. [48]

Dawkowanie i sposób podania leku: Folinian wapnia w połączeniu z 5-fluorouracylem stosowany jest w wielu różnych schematach. Poniżej przedstawiono kilka z nich:

Schemat tygodniowy: folinian wapnia podaje się w dawce 20 mg/m² pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) albo od 200 mg/m² pc. do 500 mg/m² pc. w 2-godzinym wlewie + 5-fluorouracyl w dawce 500 mg/m² pc. (bolus) w trakcie trwania (w środku) lub pod koniec infuzji folinianu wapnia.

Schemat miesięczny: folinian wapnia podaje się w dawce 20 mg/m² pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) lub od 200 mg/m² pc. do 500 mg/m² pc. w 2-godzinym wlewie i natychmiast podaje się 5-fluorouracyl w dawce 425 lub 370 mg/m² pc. (bolus), przez 5 kolejnych dni.

Schemat dwutygodniowy: folinian wapnia podaje się w dawce 200 mg/m² pc. w 2 godzinnej infuzji dożylny, następnie 400 mg/m² pc. 5-fluorouracylu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym i 600 mg/m² pc. w 22-godzinym wlewie przez dwa kolejne dni, co 2 tygodnie.

W zależności od stanu pacjenta, reakcji klinicznej na leczenie i nasilenia reakcji toksycznych może być konieczna zmiana dawki 5-fluorouracylu i odstępów pomiędzy dawkami. [48]

Przeciwwskazania: Stosowanie folinianu wapnia jest przeciwwskazane u pacjentów:

- u których istnieje nadwrażliwość na którykolwiek składnik produktu;
- w przypadku niedokrwistości złośliwa i inne rodzajów niedokrwistości wywołanych niedoborem witaminy B12, gdyż podanie produktu Leucovorin CA TEVA® może zmniejszać zmiany hematologiczne, ale jednocześnie może nasilać istniejące zmiany neurologiczne. [48]

Status rejestracyjny i refundacyjny leku w Polsce: W Polsce dostępne są następujące preparaty zawierające folinian wapnia: Calcium Folate Actavis, Calcium folinat-Ebewe, Leucovorin Ca Teva. Leki te finansowane są ze środków publicznych w Polsce. Poziom odpłatności: bezpłatny [44].

3.1.3.2. Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z Wytycznymi AOTM dotyczącymi oceny technologii medycznych (HTA), analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Zatem podejmując decyzję odnośnie wyboru komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Jak wynika z informacji przedstawionych w rozdziale poświęconym praktyce klinicznej raka jelita grubego w Polsce leczenie oparte na chemioterapii z udziałem fluoropiryminy w połączeniu z oksaliplatyną lub irynotekanem jest obecnie standardem postępowania w terapii I linii zaawansowanego raka jelita grubego. Do najczęściej stosowanych schematów chemioterapii leczenia raka jelita grubego zalicza się następujące połączenia leków: FL, kapecytabina, IFL, FOLFIRI, FOLFOX-4, XELOX, XELIRI oraz FOLFOXIRI.

Jednakże biorąc pod uwagę zalecenia dotyczące leczenia I linii mCRC w Polsce przedstawione Polską Unię Onkologii z 2013 roku [15] w leczeniu mCRC zaleca się stosowanie następujących schematów chemioterapii:

- FOLFOX-4;
- XELOX;
- FOLFIRI,

nie zaleca się natomiast podawania skojarzenia kapecytabiny z irynotekanem (np. XELIRI) ze względu na złą tolerancję leczenia. Dodatkowo w przypadku zastosowania **w ramach I linii bewacyzumabu zaleca się go łączyć z schematem FOLFIRI.**

Obecnie ze względu na obowiązujący Program Lekowy dotyczący II linii leczenia mCRC, w ramach, którego podaje się bewacyzumab w skojarzeniu z schematem FOLFOX-4, u pacjentów po niepowodzeniu terapii z udziałem irynotekanu (I linia leczenia przerzutowego raka jelita grubego) w ośrodkach referencyjnych w ramach leczenia I linii stosuje się FOLFIRI lub XELOX. Jak podkreśla ekspert dr ██████████ w ośrodkach, w których nie funkcjonuje Program Lekowy dla bewacyzumabu standardem postępowania jest zastosowanie wśród pacjentów kwalifikujących się do I linii terapii mCRC schematu FOLFOX-4. [28]

Aby jednoznacznie potwierdzić wybór komparatora przeprowadzono badanie ankietowe, którego wyniki wyraźnie wskazują, iż obecną praktyką kliniczną w leczeniu mCRC w Polsce jest schemat FOLFIRI (████████ udziałów w rynku).

Podsumowując, komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być aktualna praktyka kliniczna tj. **schemat FOLFIRI.**

Tabela 11.
Podsumowanie wyboru komparatora

Kryterium	FOLFIRI	XELOX	FOLFOX-4
Zalecany przez wytyczne praktyki klinicznej	+	+	+
Zalecany przez wytyczne PUO 2013	+	+	+
Najczęściej stosowany (bazując na wynikach badania ankietowego)	+	-	-
Refundowany w Polsce	+	+	+
Komparator dla bewacyzumabu	+	-	-

3.1.4. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [30] w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające znaczącą rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: zgony, zachorowania bądź wyleczenia, jakość życia, działania niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć bez powikłań choroby lub jej leczenia. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w dokumencie „*Guidelines for Industry Clinical Trials Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics*” [50] efektywność danej interwencji w terapii nowotworów powinna być oceniana w przypadku badań randomizowanych w oparciu o następujące punkty końcowe: całkowite przeżycie (OS), przeżycie wolne od choroby (DFS), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR), czas do progresji (TTP) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS). Jednocześnie w publikacji „*Assessing oncologist benefit in clinical trials of immunotherapy agents*” [51] podkreślają, iż to przeżycie całkowite (OS), uważane jest za złoty standard w odniesieniu do oceny korzyści klinicznej ze stosowania danej terapii przeciwnowotworowej. Jest to punkt końcowy najbardziej wiarygodny i preferowany przez autorów badań klinicznych dotyczących chorób nowotworowych.

Uwzględniając specyfikę i charakter choroby autorzy niniejszego opracowania zdecydowali się na ocenę takich punktów końcowych jak:

- czas całkowitego przeżycia (*overall survival*),

- przeżycie wolne od progresji choroby (*progression-free survival*), lub czas do progresji choroby (*time to progression*)
- odpowiedź guza na leczenie (*response rate*) w tym obiektywną odpowiedź na leczenie (*objective response - ORR*), całkowitą (*complete response - CR*) oraz częściową odpowiedź na leczenie (*partial response - PR*);
- stabilizacja choroby (*disease stabilization*),
- progresja choroby (*disease progression*),
- zgony (*deaths*),
- bezpieczeństwo (rezygnacje z leczenia, działania niepożądane).

3.1.5. Typ badania

Zgodnie z Wytycznymi AOTM [30] w pierwszej kolejności zostanie podjęta próba identyfikacji prób klinicznych bezpośrednio porównujących efekty leczenia B + FOLFIRI w porównaniu z FOLFIRI w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego z przerzutami, u których stwierdzono mutację genów z rodziny *Ras*.

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących efekty zdrowotne leczenia skojarzonego z udziałem bewacyzumabu w porównaniu z chemioterapią w omawianej populacji sposób dalszego postępowania zostanie przeprowadzony z zachowaniem zaleceń AOTM [30].

Dodatkowo dane dotyczące efektywności klinicznej/ praktycznej jak również dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii medycznej zostaną przedstawione bazując na wynikach innych prospektywnych badań klinicznych w tym badań obserwacyjnych.

4. WYNIKI ANALIZ HTA

4.1. Wyniki analizy efektywności klinicznej

CEL ANALIZY

Celem raportu jest odpowiedź na pytanie: czy zastosowanie produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego, wśród chorych, u których stwierdzono mutację genów z rodziny *Ras* jest skuteczniejsze oraz bezpieczniejsze w porównaniu z podaniem samego schematu FOLFIRI.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) została przedstawiona w dokumencie stanowiącym załącznik

do niniejszego przeglądu. Celem APD było wskazanie kierunku i zakresu analizy efektywności klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika przez sprecyzowanie pytania badawczego, wybór komparatorów oraz analizę aktualnego stanu finansowania przez płatnika publicznego technologii w omawianym wskazaniu.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Roche Polska Sp. z o.o.*

METODYKA

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych produktów leczniczych przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych. Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą odpowiednich narzędzi. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *evidence based medicine*).

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej nie odnaleziono badań typu RCT bezpośrednio porównujących efekty leczenia bewacyzumabem w połączeniu z FOLFIRI w porównaniu z samym FOLFIRI we wnioskowanej w ramach Programu Lekowego populacji chorych z mutacją genu kodującego białka *Ras* jak również brak innych prac porównawczych o niższej wiarygodności (nRCT).

Ostatecznie zdecydowano o przedstawieniu wyników dla porównywanych interwencji w populacji ogółem bazując na wynikach porównania pośredniego, biorąc pod uwagę, iż w świetle dostępnych dowodów naukowych efekty leczenia B + FOLFIRI vs FOLFIRI w populacji pacjentów

z mutacją genów z rodziny *Ras* nie odbiegają w sposób znaczny od wyników dla populacji ogólnej.

Jako metodę referencyjną do przeprowadzonych w ramach porównania pośredniego obliczeń statystycznych wybrano metodę analizy sieciowej (ang. *Network Analysis, Mixed Treatment Comparison*) opartą na podejściu bayesowskim. W ramach analizy wrażliwości kalkulacje przeprowadzono również wykorzystując zmodyfikowaną metodę Buchera.

Należy w tym miejscu wyraźnie podkreślić, iż porównania pośrednie mają raczej charakter porównań obserwacyjnych. Porównywane grupy nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji. A zatem, wiarygodność analizy pośredniej jest uzależniona od wiarygodności i heterogeniczności badań włączonych do oceny bezpośredniej.

WYNIKI

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia do opracowania planowano włączyć badania kliniczne z randomizacją, w których ocenianą interwencją jest bewacyzumab podawany w skojarzeniu z FOLFIRI a populację wnioskowaną stanowili pacjenci kwalifikujący się do leczenia pierwszej linii mCRC, wśród których stwierdzono mutację genów z rodziny *Ras*. Komparatorem w ramach analizowanego porównania jest podanie samego FOLFIRI.

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby w dniach 17-24 sierpnia 2014 r. nie odnaleziono badań typu *head to head* porównujących bewacyzumab w skojarzeniu z schematem FOLFIRI vs FOLFIRI we wnioskowanej populacji.

Nie odnaleziono również innych badań o niższej wiarygodności (nRCT), które pozwoliłyby na porównanie efektów leczenia B + FOLFIRI vs FOLFIRI w omawianej populacji.

W obliczu braku badań we wnioskowanej populacji oraz biorąc pod uwagę, iż obecność mutacji *K-Ras* nie jest czynnikiem predykcyjnym dla leczenia bewacyzumabem, można uznać, iż efekty leczenia B + FOLFIRI vs FOLFIRI w populacji pacjentów z mutacją genów z rodziny *Ras* nie będą odbiegać w sposób znaczny od wyników dla populacji ogólnej.

Dlatego też modyfikując kryteria włączenia oraz wykorzystując doświadczenie autorów [redacted] [redacted] odnalezionej w ramach wyszukiwania badań wtórnych zidentyfikowano prace, które pozwoliły na przeprowadzenie porównania pośredniego B + FOLFIRI vs FOLFIRI w populacji ogółem. Odnaleziono trzy randomizowane próby kliniczne pozwalające na zbudowanie sieci przejść, a tym samym przeprowadzić analizę pośrednią: *BICC-C*, *ARTIST* oraz *AVF2107g*. Schemat przejść pomiędzy badaniami wykorzystany w analizie pośredniej zaprezentowano we właściwym rozdziale.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej bewacyzumabu w skojarzeniu z schematem FOLFIRI vs FOLFIRI w leczeniu I linii pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) kwalifikujących się do agresywnej terapii - porównanie pośrednie

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną B + FOLFIRI vs FOLFIRI nie zidentyfikowano żadnych prób klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy. Zidentyfikowano natomiast 3 randomizowane badania kliniczne (*BICC-C*, *ARTIST*, *AVF2107g*) pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego. Porównanie wykonano zatem metodą pośrednią przy zastosowaniu metaanalizy sieciowej jak również wykorzystując metodę Buchera.

Wyniki analizy pośredniej przeprowadzonej metodą metaanalizy sieciowej oraz metodą Buchera wskazują na istotną statystycznie przewagę terapii skojarzonej B + FOLFIRI w

zakresie przeżycia całkowitego [redacted] [redacted] jak również dla przeżycia jednorocznego ([redacted])

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie czasu wolnego od progresji choroby, jak również odpowiedzi guza na leczenie (w tym obiektywnej, całkowitej oraz częściowej), pomiędzy chorymi leczonymi bewacyzumabem w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI vs FOLFIRI.

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonej nie wykazała istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia: zgonów w okresie pierwszych 60 dni trwania badania, wycofania leczenia z powodu AE,

nudności, wymiotów, biegunki oraz neutropenii gorączkowej ≥ 3 stopniu nasilenia.

Natomiast w przypadku neutropenii ≥ 3 stopniu nasilenia wykazano, iż terapia skojarzona zwiększa szansę wystąpienia analizowanego punktu końcowego w porównaniu z samym podaniem FOLFIRI.

Istotnym ograniczeniem niniejszego porównania pośredniego jest brak możliwości statystycznego

porównania częstotliwości występowania działań niepożądanych charakterystycznych dla terapii bewacyzumabem tj. nadciśnienia, krwawień, białkomoczu, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, ze względu na odmienne definicje tych punktów końcowych w badaniu BICC-C oraz pracach ARTIST i AVF2107g. Zestawienie danych z badania BICC-C dla ww. działań niepożądanych dla dwóch ramion tj. B + FOLFIRI vs FOLFIRI przedstawiono w stosownym rozdziale.

Dodatkowe dane na temat efektywności klinicznej i praktycznej produktu leczniczego Avastin®

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 33 badania, w tym 13 randomizowanych prób klinicznych, 4 prospektywne badania obserwacyjne posiadające grupę kontrolną oraz 16 badań typu *single arm* spełniających kryteria włączenia opisane w metodyce w rozdziale poświęconym przeglądowi doniesień naukowych dotyczących efektywności klinicznej oraz praktycznej bewacyzumabu w terapii I linii zaawansowanego raka jelita grubego.

Randomizowane próby kliniczne

Odnaleziono łącznie 8 badań typu RCT porównujących efektywność kliniczną bewacyzumabu dodanego do CT w porównaniu do samego CT. Cztery z 8 prac porównywały efekty leczenia bewacyzumabem dodanym do samej pochodnej fluoropirymidyny tj. FL (AVF0780, AVF2192) oraz kapecytabiny (AGITC MAX, AVEX). Pozostałe cztery prace oceniały efekty kliniczne oraz bezpieczeństwo stosowania bewacyzumabu w połączeniu z pochodną fluoropirymidyny oraz irynotekaniem (AVF2107g, Hurwitz 2005, ARTIST) lub oksaliplatyną (N016966).

Wyniki prac AVF0780, AVF2192 oraz AGITC MAX i AVEX jednoznacznie wskazują, iż bewacyzumab dodany do FL lub kapecytabiny pozwala na istotne statystycznie wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby jednakże bez wpływu na przeżycie całkowite. W badaniach (AVF2107g, ARTIST) wykazano, iż dodanie bewacyzumabu do schematu IFL wydłuża zarówno przeżycie całkowite jak również czas wolny od progresji choroby w porównaniu do grupy kontrolnej. W pracy

N016966 gdzie oceniano efekty dodania bewacyzumabu do schematów opartych na oksaliplatynie tj. FOLFOX-4/XELOX nie wykazano, aby dodanie B + CT wpłynęło na przeżycie całkowite pacjentów leczonych. Jedynie dodanie bewacyzumabu do schematu XELOX wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby w porównaniu z podaniem samego XELOX. Analizując bezpieczeństwo terapii we włączonych badaniach wykazano, iż leczenie bewacyzumabem częściej wiąże się z wystąpieniem przypadków nadciśnienia, biegunki, białkomoczu, krwawienia w 3-4 stopniu nasilenia oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Dodatkowo, zidentyfikowano łącznie cztery randomizowane badania kliniczne porównujące efektywność kliniczną bewacyzumabu dodanego do różnych schematów chemioterapii. W badaniu BICC-C2, w którym porównywano podanie bewacyzumabu z różnymi schematami chemioterapii opartymi na irynotekanie, wykazano, iż pacjenci z grupy leczonej B + FOLFIRI przeżywali średnio o 9 miesięcy dłużej w porównaniu do pacjentów z grupy B + mIFL. Mediana czasu wolnego od progresji choroby była zbliżona niezależnie od zastosowywanej terapii.

Porównując bezpieczeństwo obu terapii, wykazano, iż częstość występowania nadciśnienia jak również neutropenii w 3-4 stopniu nasilenia odnotowywano istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów leczonych B + FOLFIRI.

Trzy prace FNCLCC ACCORD 13/0503, Souglakos 2012, Pectasides 2012 porównywały dwa różne

schematy leczenia z udziałem bewacyzumabu tj. B + FOLFIRI vs B + XELIRI. W żadnym z badań nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zakresie zarówno przeżycia całkowitego pacjentów jak i również przeżycia wolnego od progresji choroby.

Porównując bezpieczeństwo terapii z udziałem bewacyzumabu tj. B + FOLFIRI vs B + XELIRI, wykazano, iż leczenie B + XELIRI wiąże się z częstszym występowaniem przypadków biegunki w 3-4 stopniu nasilenia.

Jedno badanie AIO, w którym porównywano skuteczność kliniczną bewacyzumabu dodanego do dwóch różnych schematów tj.; B + XELIRI vs B + XELOX nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy zarówno analizując dane dotyczące przeżywalności chorych jak również porównując dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby.

Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa wykazano, iż leczenie B + XELOX wiąże się z częstszym występowaniem przypadków neutropenii w 3-4 stopniu nasilenia oraz wycofania leczenia z powodu AE, podczas gdy podaniu B + mXELIRI istotnie częściej towarzyszyło wystąpienie biegunki i trombocytopenii w 3-4 stopniu nasilenia.

Badania obserwacyjne

Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, iż dodanie bewacyzumabu do CT w warunkach rzeczywistej praktyki pozwala na uzyskanie zbliżonych wartości median dla przeżycia wolnego od progresji choroby jak również przeżycia całkowitego do tych

raportowanych w ramach badań klinicznych. Obserwowana siła efektu różni się w zależności od rodzaju dołączonej chemioterapii. Wyniki trzech najbardziej liczebnych badań wskazują, iż niezależnie od zastosowanego schematu chemioterapii dodanie bewacyzumabu do chemioterapii przynosi efekty kliniczne w postaci uzyskania mediany czasu wolnego od progresji wynoszącej od 9 do 11 miesięcy oraz mediany czasu przeżycia całkowitego sięgającej 2 lat, a najlepsze efekty leczenia obserwuje się łącząc bewacyzumab ze schematem FOLFIRI oraz FOLFOX-4. Wyniki poszczególnych badań w zakresie raportowanych działań niepożądanych są spójne. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi raportowanymi w ramach badań obserwacyjnych były: krwawienia, nadciśnienie, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe oraz perforacje przewodu pokarmowego.

Badania bez grupy kontrolnej

Wyniki 16 badań bez grupy kontrolnej wskazują, iż uzyskane efekty terapeutyczne są zależne od liczby interwencji wchodzącej w skład schematu chemioterapii. Niższe wartości zarówno mediany czasu przeżycia jak również mediany czasu wolnego od progresji choroby raportowano w badaniach, w których do bewacyzumabu dodano samą kapecytabinę, podczas gdy najlepsze efekty zdrowotne w postaci długiej mediany dla OS/PFS raportowano wśród pacjentów przyjmujących następującą interwencję B + FOLFIRI, B + FOLFOX-4 oraz B + FOLFOXIRI. Profil bezpieczeństwa terapii nie różnił się od tego obserwowanego w ramach badań typu RCT

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy Avastin® (bewacyzumab) jest lekiem o dobrze udokumentowanym profilu bezpieczeństwa.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL dla produktu leczniczego Avastin® do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych leku we wszystkich badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących Avastin® należały nadciśnienie,

zmęczenie, osłabienie, biegunka oraz ból brzucha. Leczeniu bewacyzumabem towarzyszy również wystąpienie takich działań niepożądanych jak: perforacje przewodu pokarmowego, krwotoki, w tym krwotoki płucne/krwiopłucie oraz tętnicza zakrzepica zatorowa.

W ramach badań post-marketingowych raportowano przypadki encefalopatii nadciśnieniowej, zespołu odwracalnej tylnej

leukoencefalopatii; zakrzepowej mikroangiopatii nerkowej, perforacji przegrody nosa, dysfonii oraz nadciśnienia płucnego.

Dodatkowo na stronach agencji zajmujących się m. in. monitorowaniem bezpieczeństwa leków odnaleziono alerty dotyczące bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu w różnych wskazaniach. Zgodnie z informacjami zaprezentowanymi na ww. stronach podczas terapii bewacyzumabem odnotowano przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych w tym przetoki tchawiczo - przełykowej, reakcji nadwrażliwości na lek,

martwicy kości żuchwy, zapalenia powięzi, mikroangiopatycznej niedokrwistości jak również odwracalnej tylnej leukoencefalopatii. Częstość występowania wspomnianych działań niepożądanych była niewielka, jednakże część z nich miała charakter ciężki.

Podsumowując, leczenie bewacyzumabem obarczone jest ryzykiem wystąpienia przypadków nadciśnienia, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, białkomoczu, krwawienia oraz perforacji w obrębie przewodu pokarmowego.

WNIOSKI KOŃCOWE

Rak jelita grubego stanowi trzecią przyczynę zgonów w Polsce (dane z 2010 roku). Ograniczona świadomość społeczeństwa, powoduje, iż Polska należy do krajów, w którym odsetek pacjentów będących w stadium rozsiały nowotworu w momencie rozpoznania jest jednym z najwyższych w Europie. Przeżycie 5-letnie chorych z mCRC w stadium IV zaawansowania w Polsce wynosi 35%, podczas gdy w Europie 45%.

Leczenie systemowe pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami opiera się głównie na chemioterapii z zastosowaniem pochodnych fluoropirymidyny. Szacuje się, iż stosowane obecnie leczenie tj.; chemioterapia pozwala na uzyskanie mediany całkowitego przeżycia wynoszącej około 20 miesięcy, dlatego nadal poszukuje się skutecznych terapii mogących znacząco wydłużyć przeżycie chorych z mCRC.

Produkt leczniczy Avastin® został zaprojektowany, aby wiązać się z ludzkim naczyniowo-śródbłonkowym czynnikiem wzrostu (VEGF). VEGF to czynnik odpowiedzialny za wzrost naczyń krwionośnych. Łącząc się z VEGF, Avastin® powoduje zatrzymanie

prawidłowego działania VEGF. W rezultacie komórki nowotworowe nie rozwijają własnego zaopatrzenia w krew, co pozbawia je zarówno tlenu jak i substancji odżywczych powodując w konsekwencji ich obumieranie.

Produkt leczniczy Avastin® jest jedynym rekomendowanym przez światowe wytyczne oraz skutecznym lekiem biologicznym stosowanym w terapii I linii mCRC w subpopulacji pacjentów z mutacją w obrębie genu *K-Ras*. Wynika to z faktu, iż obecność mutacji *K-Ras* nie jest czynnikiem predykcyjnym dla leczenia bewacyzumabem.

Podsumowując, w obliczu dostępnych dowodów naukowych należy uznać, iż podanie bewacyzumabu w ramach I linii leczenia w populacji pacjentów z mCRC z mutacją genów *Ras* jest jedyną właściwą i rekomendowaną, a tym samym możliwą opcją terapeutyczną w tej grupie pacjentów. Refundacja bewacyzumabu w populacji pacjentów z mutacją genów kodujących białka *Ras* zapewni skuteczne ich leczenie.

4.2. Wyniki analizy koszt-użyteczności

Cel analizy

Celem opracowania jest ocena opłacalności leczenia raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami u dorosłych z zastosowaniem bewacyzumabu (preparatu Avastin®, opakowania zawierające koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 100 mg/4 ml i 400 mg/16 ml)

w skojarzeniu z schematem FOLFIRI (fluorouracyl + folinian wapnia + irynotekan) w I linii leczenia, w ramach programu lekowego.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o.

Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych oraz z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA.

Ocenę opłacalności stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z schematem FOLFIRI w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego, w porównaniu ze schematem FOLFIRI wykonano w ramach analizy koszty-użyteczność (CUA).

Analiza CUA opiera się na skonstruowanym w programie *TreeAge Pro* modelu decyzyjnym Markowa, zestawiającym koszty oraz efekty zdrowotne interwencji i komparatora.

W analizie CUA porównywano bewacyzumab, podawany dożylnie w dawce 5 mg/kg masy ciała w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI (B+FOLFIRI) ze schematem FOLFIRI w horyzoncie dożywnym.

W skonstruowanym modelu uwzględniono następujące koszty medyczne: koszty schematów chemioterapii (B+FOLFIRI, FOLFIRI), koszty podania chemioterapii, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty BSC, koszty po progresji choroby, koszty opieki paliatywnej. Wykorzystano polskie dane kosztowe (stan na dzień 1 września 2014 r. dla cen interwencji i komparatora oraz 18 sierpnia 2014 r. dla pozostałych kosztów jednostkowych).

Jednostkami efektywności były lata życia skorygowane o jakość (QALY), a wynikiem – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), wyrażający koszt uzyskania jednego

dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastosowaniu leczenia z udziałem schematu B+FOLFIRI.

Dane o skuteczności porównywanych interwencji zaczerpnięto z poprzedzającej niniejsze opracowanie analizy efektywności klinicznej. Zidentyfikowane w ramach dodatkowego przeglądu badań klinicznych dla bewacyzumabu randomizowane próby kliniczne pozwoliły na zbudowanie sieci powiązań a tym samym przeprowadzenie porównania pośredniego pozwalającego na porównanie efektów leczenia bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w porównaniu z FOLFIRI. Do porównania pośredniego wykorzystano wyniki następujących prób klinicznych: *BICC-C1* oraz *BICC-C2* (Fuchs 2007, Fuchs 2008) jak również prac *ARTIST* (Guan 2011) oraz *AVF2107* (Hurwitz 2004).

Populację docelową, zgodnie z projektem programu lekowego dla bewacyzumabu stosowanego w skojarzeniu z FOLFIRI stanowili dorośli pacjenci z rakiem jelita grubego (rakiem okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami.

W analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta).

Stabilność otrzymanych wyników oceniono w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości. Ponadto przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych, która miała charakter wielokierunkowej analizy wrażliwości (zmiana kilku parametrów analizy równocześnie).

Jako próg opłacalności zgodnie z art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia

żywnościowego oraz wyrobów medycznych przyjęto wartość 111 381 PLN/QALY.

Wyniki analizy

Wyniki przedstawiono bez i z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS). Zaproponowany przez wnioskodawcę - Roche Polska Sp. z o.o. instrument dzielenia ryzyka polega na zapewnieniu przez Wnioskodawcę, iż świadczeniodawca nabywający bewacyzumab w celu realizacji świadczeń gwarantowanych, nabeździe go w cenie nie wyższej niż [REDAKTOWANO] brutto za opakowanie leku Avastin®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4ml oraz [REDAKTOWANO] za opakowanie leku Avastin®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16ml.

Wyniki dotyczą obydwu rozpatrywanych opakowań preparatu Avastin® (opakowania w dawce 100 mg/4 ml i 400 mg/16 ml).

Efekty zdrowotne

W dożywotnym horyzoncie czasowym w przeliczeniu na jednego pacjenta z rakiem jelita grubego z przerzutami w przypadku zastosowania B+FOLFIRI oraz FOLFIRI uzyskuje się efekt zdrowotny odpowiednio w wysokości [REDAKTOWANO]

Wyniki bez uwzględnienia RSS

Wyniki analizy koszty-użyteczność bez uwzględnienia RSS, przeprowadzonej dla populacji

Wnioski końcowe

Przyjmując próg opłacalności aktualnie obowiązujący w Polsce wartość współczynnika ICUR bez uwzględnienia RSS wynikająca z zastosowania bewacyzumabu wraz ze schematem FOLFIRI w ramach programu lekowego w porównaniu do schematu FOLFIRI u pacjentów z rakiem jelita grubego (okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami nieznacznie przekracza próg opłacalności stosowania technologii medycznej. Uwzględniając mechanizm dzielenia ryzyka dla porównania B+FOLFIRI vs FOLFIRI inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR) znajduje się poniżej progu opłacalności stosowania technologii medycznych w Polsce (jest technologia efektywna kosztowo).

chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami pokazują, że bewacyzumab podawany wraz ze schematem FOLFIRI, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu ze schematem FOLFIRI. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu schematu FOLFIRI bewacyzumabem podawanym w skojarzeniu z FOLFIRI wynosi odpowiednio [REDAKTOWANO] z perspektywy NFZ/wspólnej.

Wyniki z uwzględnieniem RSS

Wyniki analizy koszty-użyteczność z uwzględnieniem RSS, przeprowadzonej dla populacji chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami pokazują, że bewacyzumab podawany wraz ze schematem FOLFIRI, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu ze schematem FOLFIRI. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu schematu FOLFIRI bewacyzumabem podawanym w skojarzeniu z FOLFIRI wynosi odpowiednio [REDAKTOWANO] z perspektywy NFZ/wspólnej.

Zaawansowany rak jelita grubego stanowi istotny ciężar w systemach opieki zdrowotnej na całym świecie. Obecnie przerzutowego raka jelita grubego postrzega się jako chorobę przewlekłą, a za sprawą włączenia do terapii leków ukierunkowanych molekularnie (m.in. bewacyzumab), uzyskuje się możliwość istotnego wydłużenia czasu przeżycia, u pacjentów ją stosujących.

Obecnie w Polsce pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego mają dostęp do aktywnego leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu ze schematem FOLFOX-4 w ramach programu lekowego dla II linii leczenia. Wprowadzenie programu lekowego dla bewacyzumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w I linii leczenia umożliwi

pacjentom dostęp do terapii, która w sposób istotny wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego oraz jest technologią efektywną-kosztowo.

Należy mieć na uwadze, że terapia bewacyzumabem w skojarzeniu ze schematem

FOLFIRI w I linii leczenia wydłuża przeżycie chorych o [REDACTED]), ponadto przedłuża życie z uwzględnieniem jakości życia chorych o dodatkowe [REDACTED] oraz przedłuża czas do wystąpienia kolejnej progresji o [REDACTED]

4.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu przedstawienia wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku refundacji bewacyzumabu (Avastin®, opakowania zawierające koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 100 mg/4 ml i 400 mg/16 ml) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (rak okrężnicy lub odbytnicy)

Metodyka

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych oraz z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA.

Populację docelową we wnioskowanym wskazaniu stanowią dorośli pacjenci z rakiem jelita grubego (rakiem okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami, z potwierdzoną obecnością aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS, u których można zastosować bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI w I linii leczenia – zgodnie z wnioskowanym programem lekowym.

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego” (lata 2015-2017), zakładającego brak refundacji bewacyzumabu (produktu leczniczego Avastin®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami w ramach programu lekowego.
- scenariusza „nowego” (lata 2015-2017), w którym bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI w I linii leczenia

(mCRC, ang. *metastatic Colorectal Cancer*), z potwierdzoną obecnością aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS, u których można zastosować bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI w I linii leczenia, w ramach programu lekowego.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o.

dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami uzyskuje refundację w ramach programu lekowego.

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu MS Excel® (plik *BIA_Avastin_mCRC.xlsm*).

Oszacowanie populacji docelowej wykonano na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w 5 ośrodkach zajmujących się leczeniem mCRC w Polsce, a także korzystając z publikacji opisujących wyniki badań klinicznych.

W obliczeniach uwzględniono zaproponowany przez podmiot odpowiedzialny instrument podziału ryzyka (RSS), polegający na zapewnieniu przez Wnioskodawcę (firmę Roche Polska Sp. z o. o.), iż świadczeniodawca nabywający bewacyzumab w celu realizacji świadczeń gwarantowanych, nabędzie go w cenie nie wyższej niż [REDACTED] brutto za opakowanie leku Avastin®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4ml oraz [REDACTED] za opakowanie leku Avastin®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16ml.

Wpływ zmian w przyjętych założeniach na wyniki analizy testowano w ramach analizy wrażliwości.

Dodatkowo przedstawiono, jaki wpływ dla płatnika publicznego (NFZ) będzie miała refundacja bewacyzumabu w ramach proponowanego programu lekowego w I linii leczenia, na obecny program lekowy dla II linii leczenia mCRC.

Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Należy podkreślić, iż w przypadku wprowadzenia finansowania programu lekowego w I linii leczenia raka jelita grubego z zastosowaniem schematu z udziałem bewacyzumabu zmniejszy się populacja pacjentów, u których będzie mógł być zastosowany schemat B+FOLFOX-4 w II linii (zgodnie z aktualnym programem dla mCRC pacjenci kwalifikujący się do programu nie mogą być leczeni bewacyzumabem w I linii). Zmniejszenie populacji w programie lekowym dla II linii przyniesie oszczędności dla płatnika publicznego dla obecnego programu lekowego "Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)" rządu [redacted] z uwzględnieniem RSS oraz [redacted] bez uwzględnienia RSS w latach [redacted]

Wyniki z uwzględnieniem RSS

W przypadku wprowadzenia refundacji bewacyzumabu w ramach I linii leczenia mCRC uwzględniając jednocześnie wpływ wprowadzenia refundacji bewacyzumabu w I linii leczenia na obecny program leczenia mCRC roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zwiększyłyby się o [redacted] [redacted] roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Wprowadzenie refundacji bewacyzumabu w ramach I linii leczenia mCRC, bez uwzględnienia oszczędności

uzyskanych w ramach programu lekowego II linii leczenia, wiązałyby się ze zwiększeniem rocznych wydatków budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia [redacted] roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Wyniki bez uwzględnienia RSS

W przypadku wprowadzenia refundacji bewacyzumabu w ramach I linii leczenia mCRC uwzględniając jednocześnie wpływ wprowadzenia refundacji bewacyzumabu w I linii leczenia na obecny program leczenia mCRC roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zwiększyłyby się [redacted] roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

W przypadku wprowadzenia refundacji bewacyzumabu w ramach I linii leczenia mCRC, bez uwzględnienia oszczędności uzyskanych w ramach programu lekowego II linii leczenia, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zwiększyłyby się o [redacted] roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Wnioski końcowe

Bewacyzumab (antagonista VEGF), jest jednym z leków ukierunkowanych molekularnie, dzięki którym osiągnięto poprawę wyników leczenia chorych na przerzutowego raka jelita grubego.

Omawiana technologia stanowi odpowiedź na potrzeby pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanym rakiem jelita grubego. Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do rozważanej technologii, poza korzyściami dla pacjentów, może, poprzez poprawę jakości życia, zmniejszyć konieczność opieki nad chorym ze strony osób trzecich i w konsekwencji zwiększyć ich produktywność. Będzie także wpływać pozytywnie na

poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.

Wyniki niniejszej analizy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin® jako leczenia I linii w ramach wnioskowanego programu lekowego wiąże się z dodatkowymi wydatkami budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wynoszącymi od [redacted] [redacted] [redacted] roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.
braku uwzględnienia RSS. Należy mieć na uwadze, że wielkość wydatków płatnika publicznego, związanych z objęciem refundacją produktu leczniczego Avastin®

jako leczenia I linii wynika ze zmniejszenia populacji kwalifikującej się do leczenia II linii w ramach obecnego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”.

5. ANEKS

5.1. Podsumowanie

Tabela 12.
Podsumowanie - schemat PICOS

POPULACJA	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego (z przerzutami) z mutacją genów z rodziny <i>Ras</i>, kwalifikujący się do leczenia w ramach I linii terapii;
INTERWENCJA	<ul style="list-style-type: none"> • bewacyzumab podawany dożylnie w dawce wynoszącej 5 mg/kg co dwa tygodnie skojarzony ze schematem FOLFIRI (B + FOLFIRI);
KOMPARATORY	<ul style="list-style-type: none"> • schemat FOLFIRI - Irynotekan 180 mg/m² - dzień 1; Kwas folinowy - 400 mg/m² (wlew 2 godziny)- dzień 1; Fluorouracyl 400 mg/m² (wstrzyknięcie) i 2,400 mg/m² (wlew 46 godzin). Całkowita dawka fluorouracylu 2800 mg/m² w ciągu 48 godzin. Bewacyzumab 5 mg/kg m.c. - dzień 1. Długość cyklu 2 tygodnie.
EFEKTY ZDROWOTNE	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas do progresji choroby (TTP), przeżycie jednoroczne, przeżycie 2-letnie, zgony, całkowite przeżycie (OS), odpowiedź guza na leczenie (ORR, CR, PR, SD), bezpieczeństwo terapii;
TYP BADANIA	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne (RCT)

5.2. Oszacowanie populacji kwalifikującej się do leczenia w ramach Programu Lekowego [4]

Zgodnie z zapisami programu lekowego [3] bewacyzumab ma być stosowany łącznie z chemioterapią FOLFIRI (irynotekan + kwas folinowy + fluorouracyl). Odsetek pacjentów z zaawansowanym mCRC leczonych schematem FOLFIRI w pierwszej linii wynosi ████████. Wartość tą oszacowano na podstawie udziałów w rynku chemioterapeutyków finansowanych z budżetu NFZ w rozpatrywanej populacji docelowej, określonych przez ekspertów medycznych biorących udział w badaniu ankietowym [29].

W tabeli poniżej zamieszczono wartości, na podstawie których oszacowano populację docelową pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego z zastosowaniem bewacyzumabu stosowanego w leczeniu I linii mCRC.

Parametr	2014	2015	2016	2017
Populacja kwalifikująca się do leczenia bewacyzumabem, z rakiem jelita grubego diagnozowana w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikująca się do chemioterapii I linii, z potwierdzoną obecnością aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS	+	+	+	+
Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do chemioterapii I linii leczonych chemioterapią FOLFIRI				
Populacja kwalifikująca się do leczenia bewacyzumabem w ramach programu lekowego (bewacyzumab łącznie z chemioterapią FOLFIRI)	517	529	541	554

* brak przeciwwskazań do stosowania bewacyzumabu takich jak: czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, niestabilne nadciśnienie tętnicze, niestabilna choroba niedokrwienna serca, naczyniowe choroby ośrodkowego układu nerwowego, obecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia, stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień, stosowanie leków przeciwkrzepliwych lub antyagregacyjnych, niegojące się rany, zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni, oraz usunięcie guza pierwotnego i stan sprawności ECOG 0- 1..

5.3. Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów

Tabela 15
Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów wg wytycznych NCCN [25, 26]

Category	Definition
1	the recommendation is based on high-level evidence (e.g. randomized controlled trials) and there is uniform NCCN consensus
2A	the recommendation is based on lower-level evidence and there is uniform NCCN consensus
2B	the recommendation is based on lower-level evidence and there is nonuniform NCCN consensus (but no major disagreement).
3	the recommendation is based on any level of evidence but reflects major disagreement

Tabela 16
Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów wg wytycznych ESMO [22]

Category	Definition
Level of evidence	
I	Evidence of at least one large randomized control trial of good methodological quality or meta-analyses well conducted with no heterogeneity
II	Small RCT's or large RCT's with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of this trials with demonstrated heterogeneity

Category	Definition
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports and expert opinions
Grade of recommendation	
A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy, or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs...) optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

5.4. Wykaz refundowanych w Polsce technologii stosowanych w ramach chemioterapii mCRC

Tabela 17
Refundowane preparaty zawierające fluorouracyl, kapecytabine, irynotekan, oksaliplatinę, kwas foliowy oraz leukoworynę [44]

Substancja	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt NFZ za jednostkę [mg/PLN]
Acidum levofolincum	Levofolic, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909990648818	1093.0, pochodne i sole kwasu foliowego	58,97	bezpłatne	0	0,2949
	Levofolic, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 9 ml	5909990648825		132,68	bezpłatne	0	0,2948
Calcium folinate Actavis, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990885077	28,35		bezpłatne	0	0,2835	
Calcium folinate Actavis, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	5 fiol.a 10 ml	5909990885084	141,75		bezpłatne	0	0,5670	
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	1 fiol.a 35 ml	5909990042043	51,03		bezpłatne	0	0,1458	
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990042050	74,84		bezpłatne	0	0,1247	
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg	5 amp.a 3 ml	5909990356515	28,58		bezpłatne	0	0,1905	
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	5 amp a 10 ml	5909990356522	85,62		bezpłatne	0	0,1712	
Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol a 20 ml	5909990356546	34,24		bezpłatne	0	0,1712	
Calciumfolinat-Ebewe, kaps. twarde, 15 mg	20 kaps.	5909990356713	22,68		bezpłatne	0	0,0756	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt NFZ za jednostkę [mg/PLN]
Fluorouracilum	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990750412		106,6	bezpłatne	0	0,1066
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991117511		21,55	bezpłatne	0	0,2155
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909991117528		38,56	bezpłatne	0	0,1928
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909991117566		95,26	bezpłatne	0	0,1905
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909991117597		171,23	bezpłatne	0	0,1712
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990336258		75,98	bezpłatne	0	0,01520
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990450633		15,3	bezpłatne	0	0,01530
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	5 amp.a 5 ml	5909990450657		19,12	bezpłatne	0	0,01530
	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990477913		15,3	bezpłatne	0	0,01530
	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990477814		7,94	bezpłatne	0	0,01588
	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990478019		76,49	bezpłatne	0	0,01530
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990774777		3,71	bezpłatne	0	0,01484

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt NFZ za jednostkę [mg/PLN]
Irinotecan hydrochloridum trihydricum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990774784	1025.0, Irinotecanum	7,71	bezpłatne	0	0,01542
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990774791		14,86	bezpłatne	0	0,01486
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990774807		73,76	bezpłatne	0	0,01475
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990900961		36,29	bezpłatne	0	0,0145
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990645060		2064,26	bezpłatne	0	6,8809
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990645176		249,26	bezpłatne	0	6,2315
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990645183		683,57	bezpłatne	0	6,8357
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990739059		21,46	bezpłatne	0	0,5365
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990739066		49,55	bezpłatne	0	0,4955
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990911172		281,23	bezpłatne	0	0,5625
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990962600		168,97	bezpłatne	0	0,5632

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt NFZ za jednostkę [mg/PLN]
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990766482		39,69	bezpłatne	0	0,9923
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990766499		79,38	bezpłatne	0	0,7938
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990766505		198,45	bezpłatne	0	0,6615
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol.a 2 ml	5909990871056		37,99	bezpłatne	0	0,9498
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990871087		85,05	bezpłatne	0	0,8505
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 7,5 ml	5909990871124		136,08	bezpłatne	0	0,9072
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990871155		266,49	bezpłatne	0	0,8883
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871162		447,93	bezpłatne	0	0,8959
	Cantaloda, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991066154	1006,0 3 Capecitabini	175,2	bezpłatne	0	0,0195
	Cantaloda, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991066161		1168,02	bezpłatne	0	0,0195

Substancja	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt NFZ za jednostkę [mg/PLN]
	Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	50555665707531		176,9	bezpłatne	0	0,0196
	Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	50555665707548		1179,36	bezpłatne	0	0,0197
	Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	50555665709153		353,81	bezpłatne	0	0,0197
	Capecitabine Actavis, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991003456		176,9	bezpłatne	0	0,0197
	Capecitabine Actavis, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991003463		1179,36	bezpłatne	0	0,0197
	Capecitabine Adamed, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991072971		176,9	bezpłatne	0	0,0197
	Capecitabine Adamed, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991072988		1179,36	bezpłatne	0	0,0197
	Capecitabine Fresenius Kabi, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991050580		170,1	bezpłatne	0	0,0189
	Capecitabine Fresenius Kabi, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991050597		1077,3	bezpłatne	0	0,0180
	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991004699		1179,36	bezpłatne	0	0,0197
	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991004736		176,9	bezpłatne	0	0,0197
	Capecitabine medac, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	4037353015395		176,9	bezpłatne	0	0,0197

Substancja	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt NFZ za jednostkę [mg/PLN]
	Capecitabine medac, tabl. powł., 300 mg	28 tabl.	4037353015401		165,11	bezpłatne	0	0,0197
	Capecitabine medac, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	4037353015418		1179,36	bezpłatne	0	0,0197
	Capecitabine Polpharma, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	5909991015657		176,9	bezpłatne	0	0,0197
	Capecitabine Polpharma, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	5909991015695		1179,36	bezpłatne	0	0,0197
	Capecitabine Sandoz, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	5907626702606		986,58	bezpłatne	0	0,0164
	Capecitabine Sandoz, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	5909991069094		147,99	bezpłatne	0	0,0164
	Capecitabine Teva, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909990958184		176,9	bezpłatne	0	0,0197
	Capecitabine Teva, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909990958191		1179,36	bezpłatne	0	0,0197
	Capecitabine Zentiva, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991055073		175,77	bezpłatne	0	0,0195
	Capecitabine Zentiva, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991055080		1168,02	bezpłatne	0	0,0195
	Capecitax, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5902020926399		113,4	bezpłatne	0	0,0126
	Capecitax, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5902020926405		793,8	bezpłatne	0	0,0132

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt NFZ za jednostkę [mg/PLN]
	Coloxet, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991013646		176,9	bezpłatne	0	0,0197
	Coloxet, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991013783		1179,36	bezpłatne	0	0,0197
	Ecansya, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	5909991011079		176,9	bezpłatne	0	0,0197
	Ecansya, tabl. powł., 300 mg	60 tabl.	5909991011147		353,81	bezpłatne	0	0,0197
	Ecansya, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	5909991011239		1179,36	bezpłatne	0	0,0197
	Symlođa, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991000448		176,9	bezpłatne	0	0,0197
	Symlođa, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991000455		1179,36	bezpłatne	0	0,0197
	Vopecidex, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991034047		158,76	bezpłatne	0	0,0176
	Vopecidex, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991034139		1054,62	bezpłatne	0	0,0176
	Xalvobin, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991017651		158,76	bezpłatne	0	0,0176
	Xalvobin, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991017699		986,58	bezpłatne	0	0,0164
	Xeloda, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	5909990893416		176,9	bezpłatne	0	0,0197

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt NFZ za jednostkę [mg/PLN]	
Oxaliplatinum	Xeloda, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	5909990893515		1179,36	bezpłatne	0	0,0197	
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fioł.a 10 ml	5909990798247		42,53	bezpłatne	0	0,8506	
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fioł.a 20 ml	5909990798254		85,05	bezpłatne	0	0,8505	
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fioł.a 40 ml	5909990827381		158,76	bezpłatne	0	0,7938	
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fioł.a 10 ml	5909990084852		39,69	bezpłatne	0	0,7938	
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fioł.a 20 ml	5909990084869		73,71	bezpłatne	0	0,7371	
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fioł.a 40 ml	5909990683291		147,42	bezpłatne	0	0,7371	
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fioł. a 10 ml	5909990796151		42,53	bezpłatne	0	0,8506	
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fioł. a 20 ml	5909990796168		85,05	bezpłatne	0	0,8505	
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fioł. a 40 ml	5909990827206		162,16	bezpłatne	0	0,8108	
					1031.0, Oxaliplatinum				

6. PIŚMIENNICTWO

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin® (aktualna na dzień: 28.08.2014)
2. Krzakowski M., Onkologia Kliniczna. Rozdział: „Rak jelita grubego” Tom: II s. 888-911. Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2006.
3. Proponowany kształt programu lekowego dla bewacyzumabu, Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 18-C20) *Praca nieopublikowana*
4. Garbacka M, Kopel J, Mółka M, Stelmachowski J, Pieniżek I, Walczak J., Bewacyzumab (Avastin®) w skojarzeniu z chemioterapią schematem FOLFIRI w I linii leczenia raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami - analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana sp. z o. o. 2014 *Praca nieopublikowana*
5. Raporty na podstawie danych z Centrum Onkologii – (<http://epid.coi.waw.pl/krn/>)
6. Didkowska J., Wojciechowska U, Zatoński W., Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku, Centrum Onkologii 2013
7. Wojciechowska U., Nowotwory złośliwe w Polsce wskaźniki 5-letnich przeżyć, Centrum Onkologii 2010
8. Szczelik Interna, Podręcznik chorób wewnętrznych, Praca Zbiorowa 2013, Redaktor naczelny dr. n. med. Piotr Gajewski
9. Partyka R i współ., Rak jelita grubego — główne czynniki indukujące karcynogenezę, Chirurgia Polska 2010, 12, 2.
10. Bartczak M., Sałagacka A., Mirowski M., Balcerzak E., Status genu K-Ras jako czynnik prognostyczny i predykcyjny w raku jelita grubego; Journal of Oncology 2010 60(2):147-156.
11. Prevalence of KRAS, BRAF, NRAS, PIK3CA, and PTEN alterations in colorectal cancer: Analysis of a large international cohort of 7 186 patients, 2014 ASCO, Gastrointestinal Cancers Symposium 2014; A 399
12. Korniluk J, Wciśło G, Nurzyński P i współ. Leczenie uzupełniające raka jelita grubego Współczesna Onkologia (2006) vol. 10; 3 (139-140).
13. Program zdrowotny dotyczący wczesnego wykrywania nowotworów jelita grubego, Zgierz 2009.
14. Karachadzis K., Paradowski L., Aktualna sytuacja epidemiologiczna nowotworów jelita grubego w Polsce; Gastroenterologia Polska 2012; 19(2): 64-69.
15. Nowacki MP., Rak jelita grubego, Polska Unia Onkologii (http://www.puo.pl/pdf/rak_jelita_grubego.pdf)
16. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2009 Apr 2;360(14):1408-17.
17. Douillard JY, Siena S, Cassidy 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. J Clin Oncol. 2010 Nov 1;28(31):4697-705.
18. Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, et al. Impact of KRAS and BRAF Gene Mutation Status on Outcomes From the Phase III AGITG MAX Trial of Capecitabine Alone or in Combination With Bevacizumab and Mitomycin in Advanced Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2011 Jul 1;29(19):2675-82.

19. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(6):563-572.
20. Hurwitz H.I., Yi J., Ince W. et al. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Oncologist*. 2009 Jan; 14(1):22-8.
21. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D et al.: A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009, 27: 672-680.
22. Schmoll HJ., Van Cutsem E., Stein A., ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making, *Annals of Oncology* 2012; 23(10): 2479-2516.
23. 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.
24. Edwards MS., Chadda SD., Zhao Z., et al. A systematic review of treatment guidelines for metastatic colorectal cancer. *Colorectal Disease* 2011, 14: e31-47.
25. NCCN Clinical practice guidelines in oncology ver.3.2013 Colon Cancer.
26. NCCN Clinical practice guidelines in oncology ver.4.2013 Rectal Cancer.
27. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok Tom I Potemski P., Polkowski W. Nowotwory układu pokarmowego, Herman R., Reguła J., Pałucki J., Polkowski W., Potemski P., Polska Unia Onkologii str. 178-209.
28. Opinia eksperta (dr nauk medycznych ██████████) *Praca nieopublikowana*
██
██
██
██
30. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.
31. 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.
32. Wojtyniak B., Sytuacja zdrowotna ludności polski i jej uwarunkowania, 2012
33. Rekomendacja refundacyjna wydana przez AOTM (http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_41_11_2008_bewacyzumab_Avastin.pdf)
34. Rekomendacja refundacyjna wydana przez AOTM (http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacie_stanowiska/2010/R5-2010-Avastin/R_5_2010_Avastin_SRK_8_3_2010.pdf)
35. Rekomendacja refundacyjna wydana przez AOTM (http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R5-2010-Avastin/stanowsko_RK_8_3_2010_bewacyzumab_Avastin.pdf)

36. Rekomendacja refundacyjna wydana przez AOTM
(http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-71-2011-bewacyzumab/Stanowisko_RK_AOTM_71_2011_Avastin.pdf)
37. Rekomendacja refundacyjna wydana przez AOTM
(http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-71-2011-bewacyzumab/R_57_2011_Avastin.pdf)
38. Rekomendacja refundacyjna wydana przez SMC
(http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/469_08_bevacizumab__Avastin_/bevacizumab__Avastin_)
39. Roche Avastin remains the most requested drug in UK's Cancer Drug Found
(http://www.pmlive.com/pharma_news/roches_avastin_remains_most_requested_drug_in_uks_cancer_drugs_fund_420592)
40. Rekomendacja refundacyjna wydana przez HAS (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_834628/avastin-bevacizumab-anticorps-monoclonal-qui-se-lie-au-vegf-synthese-d-avis?xtmc=&xtcr=2)
41. Rekomendacja refundacyjna wydana przez PBAC
([http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/BF7E2D29D23130FDCA2574A6001B8D65/\\$File/positive%20decisions%20websiteV2.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/BF7E2D29D23130FDCA2574A6001B8D65/$File/positive%20decisions%20websiteV2.pdf))
42. Rekomendacja refundacyjna wydana przez NICE (<http://publications.nice.org.uk/bevacizumab-in-combination-with-oxaliplatin-and-either-fluorouracil-plus-folinic-acid-or-ta212>)
43. Rekomendacja refundacyjna wydana przez *Health Canada*
(<http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/avastin.pdf>)
44. Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.
45. Charakterystyka produktu leczniczego 5-fluorouracil- Ebewe®
46. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeloda®
47. Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxaliplatin Kabi®
48. Charakterystyka Produktu Leczniczego CAMPTO®
49. Charakterystyka Produktu Leczniczego Leukovcrin® Ca TEVA
50. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, May 2007, Clinical/Medical
51. McCain Jr JA, The Ongoing Evolution of Endpoints In Oncology, Managed Care, May 2010, Vol. 19, No. 5, Supplement 1.