



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Irynotekan -  
koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji  
we wskazaniach: nowotwór złośliwy jądra  
(ICD-10: C62) i wtórny nowotwór złośliwy wątroby  
(ICD-10: C78.7)**  
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-48/2013

Warszawa, styczeń 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Zastosowane skróty:

**Agencja/AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**AFP** –  $\alpha$ -fetoproteina

**ATC** – (ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*) klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

**BEP** – Bleomycyna, Etopozyd, Cisplatyna

**c.i.v.** – (ang. *continuous intravenous*) w ciągłym wlewie dożylnym

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CI** – (ang. *Confidence Interval*) przedział ufności

**CR rate/CR** – (ang. *Complete Remission*) całkowita remisja

**CTH** - chemioterapia

**DDD** – (ang. *Defined Daily Dose*) dobowy dawkę leku

**EMA** – European Medicine Agency

**EP** - Etopozyd, Cisplatyna

**ESMO** – European Society for Medical Oncology

**FDA** – Food and Drug Administration

**GMCCN** – Greater Manchester and Cheshire Cancer Network

**GO** – Gemcytabina, Oksaliplatyna, Paklitaksel

**GOP** – Gemcytabina, Oksaliplatyna, Paklitaksel

**GP** – Gemcytabina, Paklitaksel

**$\beta$ -HCG** - podjednostka  $\beta$  ludzkiej gonadotropiny

**1Gy** - 1 grej

**i.v.** – (ang. *intravenous*) podanie dożylne

**KT** – komputerowa tomografia

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2011 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**MR** – rezonans magnetyczny

**MZ** – Ministerstwo Zdrowia

**NCCN** – National Comprehensive Cancer Network

**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia

**NNH** – (ang. *Number Needed to Treat*)

**OUN** – Ośrodkowy Układ Nerwowy

**p** – (ang. *p-value*) prawdopodobieństwo błędu pierwszego stopnia (istotność statystyczna)

**PEI (VIP)** - Cisplatyna, Etopozyd, Ifosfamid, Uromiteksan

**PUO** – Polska Unia Onkologii

**RD** – (ang. *Risk Difference*) różnica ryzyk

**RR** – (ang. *Relative Risk*) ryzyko względne

**s.c.** – (łac. *sub cutem*) podskórnice

**TC** – (ang. *Testicular Cancer*) rak jądra

**Technologia** – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**TGA** – *Therapeutic Goods Administration*

**TIP** - Paklitaksel, Ifosfamid, Uromiteksan

**URPL** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**WHO** – (ang. *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

**VeIP** – Winblastyna, Ifosfamid, Uromiteksan, Cisplatyna

## Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku .....	5
2. Problem decyzyjny .....	7
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.1.1. Następstwa choroby lub stanu zdrowia .....	16
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	16
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli.....	16
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych .....	16
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	17
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory .....	21
2.3.1. Interwencje .....	21
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne.....	21
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane .....	22
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski .....	29
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	30
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną. ....	30
2.3.2. Komparatory .....	30
2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	31
3. Opinie ekspertów.....	32
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....	34
4.1. Rekomendacje kliniczne .....	34
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	50
4.3. Podsumowanie rekomendacji .....	50
5. Finansowanie ze środków publicznych .....	51
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	51
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	52
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	55
6.1. Analiza kliniczna.....	55
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej .....	55
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej .....	56
6.1.2.1. Opracowania wtórne .....	56
6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna .....	61
6.1.2.3. Bezpieczeństwo .....	61
7. Podsumowanie .....	72
7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich .....	72
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	72
8. Piśmiennictwo.....	75

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

02-10-13

Znak pisma: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Irynotekan w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C62 i C78.7

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ (usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

---

*Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)*

Nie dotyczy

---

*Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia*

Nie dotyczy

---

*Data sporządzenia wniosku*

Nie dotyczy

---

*Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku*

Nie dotyczy

---

*Wnioskowana technologia medyczna:*

Irynotekan

---

*Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):*

Nowotwór złośliwy jądra i wtórny nowotwór złośliwy wątroby (ICD-10: C62 i C78.7))

---

*Wnioskodawca (pierwotny):*

Nie dotyczy

---

*Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:*

Pfizer Enterprises SARL 51, Av F.Kennedy- Rond Point du Kirchberg L-1855 Luksemburg  
Accord Healthcare Limited, Sage House, 319, Pinner Road, North Harrow, Middlesex, HA1 4HF Wielka Brytania;  
Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG Mondseestrasse 11 4866 Unterach, Austria  
Medac Gesellschaft fur klinische Spezialpreparate mbH; Fehlandtstr. 3; D-20354 Hamburg; Niemcy  
Hospira UK Ltd, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire CV31 3RW, Wielka Brytania

---

*Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:*

Gedeon Richter Plc. Gyomrol ut 19-21, 1103 Budapeszt, Węgry;  
Dr. Schlichtiger GmbH Nußbaumstr. 10, 80336 München, Niemcy;  
Accord Healthcare Limited Sage House 319 Pinner Road North Harrow Middlesex, HA1 4HF Wielka Brytania;  
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa, Polska;  
Sanofi-Aventis France, 1-13 Bd. Romain Rolland, 75014 Paris, Francja;  
Baxter Polska Sp. z o.o. ul. Kruczkowskiego 8 00-380 Warszawa;  
S.C. SINDAN S.R.L., 11 ION Mihalache Blvd., 78168 Bucharest 1, Rumunia  
Fresenius Kabi Oncology Plc., Lion Court, Farnham Road ,Bordon Hampshire, GU35 0NF, Wielka Brytania

## 2. Problem decyzyjny

**Problem decyzyjny:** zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Irynotekan koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniach: ostra wtórny nowotwór złośliwy wątroby i nowotwór złośliwy jądra.

**Tryb zlecenia:** art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

**Dodatkowe informacje:** pismem z dnia 02.10.2013 roku znak MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: 27 substancji czynnych, w tym Irynotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C62 i C78.7 (nowotwór złośliwy jądra i wtórny nowotwór złośliwy wątroby).

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz opinii ekspertów, a w zakresie oceny farmakoekonomicznej - ograniczenie do analizy danych epidemiologicznych oraz danych zgromadzonych przez NFZ.

Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 17.10.2013 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-33/DJ/13.

Źródło: korespondencja MZ

### 2.1. Problem zdrowotny

**ICD-10** – Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych

#### **C62.0: nowotwór złośliwy jądra (*Testicular Cancer, TC, rak jądra*)**

TC występuje rzadko i stanowi około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn. Potoczne określenie "rak jądra" obejmuje całą grupę nowotworów, które można podzielić na nowotwory zarodkowe i niezarodkowe. Przeważającą większość guzów jądra (90-99%) stanowią nowotwory zarodkowe. Raka jądra rozpoznaje się zwykle pomiędzy 25. a 40. rokiem życia, a u mężczyzn w wieku 15–35 lat jest to najczęstszy nowotwór złośliwy. Nasieniaki dotyczą zwykle mężczyzn między 25. a 45. rokiem życia, a nienasieniaki występują najczęściej w wieku 15–30 lat.

#### **Etiopatogeneza:**

Czynnikami zwiększającymi ryzyko zachorowania na raka jądra są:

- wnetrostwo (10–40-krotnie większe ryzyko; zachoruje 1–5% chłopców z wnetrostwem)
- orchidopeksja zmniejsza ryzyko, zwłaszcza jeśli jest wykonana przed 6. rokiem życia;
- wcześniejsze zachorowanie na raka jądra (raka in situ stwierdza się w drugim jądrze u 2–5% chorych);
- zespół Klinefeltera (nowotwory pozagonadalne).

Nie wykazano związku pomiędzy zachorowaniami na nowotwory zarodkowe i infekcjami wirusowymi, urazami lub stosowaniem estrogenów.

#### **Patomorfologia**

Nowotwory zarodkowe jądra stanowią grupę chorób o zróżnicowanej histologii. Zalecany przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) i najczęściej stosowany w praktyce podział przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Klasyfikacja histologiczna nowotworów zarodkowych według WHO (2004 r.).

Nowotwory o jednym typie utkania histologicznego	Nowotwory o więcej niż jednym typie utkania histologicznego
<b>Nasieniak (seminoma)</b>	Mieszany rak zarodkowy i potworniak
— typowy (klasyczny)	
— anaplastyczny	
<b>Rak zarodkowy (<i>carcinoma embryonale</i>)</b>	Mieszany potworniak i nasieniak
<b>Potworniak (teratoma)</b>	Kosmówczakorak i nasieniak/rak zarodkowy
• dojrzały	
• niedojrzały	
• z przemianą złośliwą	
<b>Guz pęcherzyka żółtkowego (yolk sac tumour, endodermal sinus tumour)</b>	Inne
<b>Kosmówczakorak (<i>chorioncarcinoma</i>)</b>	

### Przebieg naturalny:

Przebieg jest gwałtowny – szybko powstają do okolicznych węzłów chłonnych towarzyszących naczyń powrozka nasiennego, potem żyły głównej dolnej, a dalej przerzuty odległe do śródpiersia i węzłów chłonnych nadobojczykowych, do płuc i innych narządów.

### Diagnostyka:

Najczęściej spotykanym objawem jest powiększenie części lub całego jądra (jednostronne i stopniowe). Powiększone jądro jest twarde, wyraźnie cięższe i niebolesne. Jedynie u 25% chorych w chwili rozpoznania występują objawy stanu zapalnego lub bolesność. Przerzuty do węzłów chłonnych w raku lewego jądra dotyczą najczęściej lewej okolicy okołoaortalnej, przedaortalnej i przestrzeni pomiędzy aortą a żyłą główną dolną; w raku prawego jądra występują w przestrzeni pomiędzy aortą a żyłą główną dolną, okolicy przed żyłą główną dolną oraz okolicy przedaortalnej. Przerzuty po przeciwnej stronie niż guz występują u około 15% chorych (z reguły — obustronne). Przerzuty w narządach mięszszowych obserwuje się stosunkowo rzadko i z reguły towarzyszą one zajęciu węzłów zaotrzewnowych (w kosmówczakoraku mogą być pierwszym objawem choroby). Diagnostyka chorych z podejrzeniem nowotworu jądra powinna obejmować:

- badanie przedmiotowe i podmiotowe,
- badania biochemiczne (w tym stężenia markerów nowotworowych),
- ultrasonografię (USG) moszny (badanie bezwzględnie konieczne w przypadku podejrzenia nowotworu i prawidłowego wyniku badania przedmiotowego jądra oraz wątpliwości w ocenie zmiany w obrębie moszny) oraz jamy brzusznej,
- rentgenografię (RTG) klatki piersiowej
- komputerową tomografię (KT) jamy brzusznej.

U części chorych wskazane jest wykonanie KT klatki piersiowej (w przypadku przerzutów w węzłach chłonnych zaotrzewnowych lub nieprawidłowego wyniku RTG klatki piersiowej), scyntygrafii kości, celowanych radiogramów i magnetycznego rezonansu (MR) — diagnostykę obrazową ośrodkowego układu nerwowego i układu kostnego wykonuje się jedynie w przypadku wskazań klinicznych. Badanie PET-KT odgrywa istotną rolę w diagnostyce zmian przetrwałych po chemioterapii (CTH) wyłącznie u chorych na nasieniaki. Nowotworowe markery surowicze [ $\alpha$ -fetoproteina (AFP), podjednostka  $\beta$  ludzkiej gonadotropiny ( $\beta$ -HCG), dehydrogenaza kwasu mlekowego (LDH)] pełnią ważną funkcję w ocenie stopnia zaawansowania i rokowania oraz monitorowaniu odpowiedzi na leczenie i wykrywaniu nawrotów. Markery należy oznaczyć przed orchiektomią i przynajmniej 7 dni po jej wykonaniu (czas półtrwania AFP: 4-6 dni;  $\beta$ -HCG: 24 h). W nasieniakach stężenie AFP zawsze jest prawidłowe, stężenie  $\beta$ -HCG może być (u ok. 10%) nieznacznie podwyższone; w nienasieniakach — zwykle (80–90%) stężenia AFP lub  $\beta$ -HCG są podwyższone. Rozpoznanie opiera się na badaniu histologicznym preparatu uzyskanego na drodze orchiektomii z dostępu pachwinowego — niezbędne jest badanie patomorfologiczne każdego usuniętego jądra (w tym także u



chorych bez podejrzenia nowotworu). Ocena patomorfologiczna materiału uzyskanego w wyniku biopsji jest dopuszczalna wyłącznie w przypadku pozagonadalnej lokalizacji nowotworów zarodkowych.

Tabela 2. Kategorie rokownicze przerzutowych guzów zarodkowych według IGCCCG [za Jaszczczyński 2013]

Rokowanie	Odsetek przeżyć 5-letnich	Nienasieniaki	Nasieniaki
Korzystne	90%	<p>Wszystkie wymienione cechy:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Guz pierwotny w jądrze lub przestrzeni zaotrzewnowej</li> <li>Nie ma przerzutów odległych w narządach innych niż płuca</li> <li>Niskie stężenie markerów:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>— AFP &lt; 1000 ng/ml</li> <li>— <math>\beta</math>-HCG &lt; 1000 ng/ml (&lt; 5000 jm./l)</li> <li>— LDH &lt; 1,5 × górna granica normy</li> </ul> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Nie ma przerzutów odległych w narządach innych niż płuca</li> <li>Lokalizacja guza pierwotnego i stężenie markerów (<math>\beta</math>-HCG i LDH) — dowolne</li> </ol>
Pośrednie	75%	<p>Wszystkie wymienione cechy:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Guz pierwotny w jądrze lub przestrzeni zaotrzewnowej</li> <li>Nie ma przerzutów odległych w narządach innych niż płuca</li> <li>Pośrednie stężenie markerów:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>— AFP 1000–10 000 ng/ml i/lub</li> <li>— <math>\beta</math>-HCG 1000–10 000 ng/ml (5000–50 000 jm./l) i/lub</li> <li>— LDH 1,5–10,0 × górna granica normy</li> </ul> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Obecne przerzuty odległe w narządach innych niż płuca (wątroba, mózg, kości, jelita)</li> <li>Lokalizacja guza pierwotnego i stężenie markerów (<math>\beta</math>-HCG i LDH) — dowolne</li> </ol>
Niekorzystne	50%	<p>Przynajmniej jedna z wymienionych cech:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Guz pierwotny w śródpiersiu zajęciem jądra lub nie</li> <li>Obecne przerzuty odległe w narządach innych niż płuca (wątroba, mózg, kości, jelita)</li> <li>Wysokie stężenie markerów:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>— AFP &gt; 10 000 ng/ml i/lub</li> <li>— <math>\beta</math>-HCG &gt; 10 000 ng/ml (&gt; 50 000 jm./l) i/lub</li> <li>— LDH &gt; 10,0 × górna granica normy</li> </ul> </li> </ol>	Nie dotyczy

### Leczenie w poszczególnych stopniach zaawansowania:

Nasieniaki, I stopień zaawansowania

Radioterapia:

U większości chorych nowotwór rozpoznaje się w I stadium zaawansowania i przez wiele lat standardowym postępowaniem w tej grupie chorych było zastosowanie radioterapii (RTH) uzupełniającej. U chorych z guzami w stopniach T3–4N0 i średnicą guza pierwotnego > 4 cm uzupełniająca RTH jest wciąż rekomendowaną metodą postępowania. Przeciwwskazaniami do RTH są: nerka podkowiasta, nerka miedniczna, stany zapalne jelit, przebyte napromienianie. Po zastosowaniu uzupełniającej RTH wieloletnie przeżycie bez wznowy wynosi 97%, a przeżycie ogólne sięga 100%. W badaniach klinicznych z losowym doбором chorych wykazano, że w I stopniu zaawansowania klinicznego możliwe jest ograniczenie

napromienianej objętości tkanek do zaotrzewnowych węzłów okołoaortalnych. Planowanie RTH powinno być trójwymiarowe, co umożliwia optymalizację rozkładu dawki i ochronę narządów krytycznych. Górna granica pola zazwyczaj znajduje się na poziomie pomiędzy kręgami Th10 i 11, a dolna — między L5 i S1. W przypadku zajęcia lewego jądra należy włączyć w obszar pola węzły chłonne wnęki lewej nerki (węzły własne jądra). Dawka dzienna zawiera się w przedziale 1,5–1,8 Gy, a dawka całkowita wynosi 25–30 Gy. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami, u chorych z minimalnym ryzykiem wznowy dawka całkowita może być zmniejszona do 20 Gy. Nie stosuje się profilaktycznego napromieniania węzłów chłonnych śródpiersia. W trakcie RTH powinno się osłaniać zachowane jądro, co pozwala ograniczyć dawkę rozproszonego napromieniania do mniej niż 1% podanej dawki. Napromienianie jednoimiennych węzłów biodrowych można rozważyć u chorych z zatorami w naczyniach limfatycznych lub krwionośnych, naciekaniem osłonki białawej, powrózka nasiennego lub moszny (pT2–T4). Ryzyko wznowy miejscowej w obrębie prawidłowo wyznaczonych pól napromieniania wynosi 0–7%, a ryzyko nawrotu poza polami — około 4–5%.

### Chemioterapia:

Odległe (po 6 latach obserwacji) wyniki badania III fazy porównującego RTH z jednorazowym podaniem karboplatyny w dawce 7x AUC wskazują, że oba sposoby postępowania charakteryzują się podobną skutecznością (5-letnie przeżycie wolne od nawrotu, odpowiednio, 96 i 95%), zwłaszcza przy zastosowaniu należnej dawki leku (96%). Zmniejszenie dawki (< 99% dawki należnej) wiązało się z tendencją do pogorszenia wyników (93%). U chorych poddawanych CTH stwierdzono istotne zmniejszenie częstości występowania raka w drugim jądrze (HR = 0,22; p = 0,03).

### Aktywna obserwacja:

Niezależnie od przyjętego sposobu postępowania, rokowanie u chorych na nasieniaka w I stopniu zaawansowania jest bardzo dobre, a odsetek wyleczeń sięga 100%. Obecnie dużą wagę przykładana jest do unikania niepotrzebnej terapii, która może dawać odległe objawy niepożądane. Zaleca się rezygnację z leczenia uzupełniającego, uznając aktywną obserwację za standardową metodę postępowania, a leczenie (RTH lub podanie karboplatyny) powinno być zastosowane tylko wtedy, gdy aktywna obserwacja nie jest możliwa (ze względów organizacyjnych lub psychologicznych). Zgodnie z aktualnymi międzynarodowymi zaleceniami wnikliwa obserwacja jest równoprawną opcją postępowania w I stopniu zaawansowania nasieniaka, a w stopniu zaawansowania IA (T1N0) i wczesnym IB (T2N0) uważa się ją za metodę preferowaną. Bez uzupełniającego napromieniania ryzyko progresji zmian subklinicznych w zakresie węzłów chłonnych zaotrzewnowych wynosi około 15-20%, a w zakresie węzłów biodrowych około 3% — 80-90% chorych poddawanych aktywnej obserwacji nigdy nie będzie wymagało zastosowania terapii przeciwnowotworowej, a u pozostałych 10-20% wznowa niemal zawsze może być wyleczona.

Tabela 3. Leczenie chorych na nasieniaka [za Jaszczczyński 2013]

Stopień zaawansowania	Leczenie
IA i IB	Preferowane (zwłaszcza w pT1): aktywna obserwacja (patrz tekst) lub Karboplatyna (7 × AUC jednorazowo) lub RTH (20 Gy w 10 frakcjach)
IS	RTH (20 Gy w 10 frakcjach)
IIA	RTH (30 Gy w 15 frakcjach)
IIB (średnica największego węzła ≤ 2,5 cm)	RTH (36 Gy w 18 frakcjach)
IIB (średnica największego węzła > 2,5 cm) IIC III (korzystne rokowanie według IGCCCG)	3 × BEP lub 4 × EP
III (pośrednie rokowanie według IGCCCG)	4 × BEP

## **II i III stopień zaawansowania:**

Rokowanie w II stopniu zaawansowania jest bardzo dobre — prawie 100% chorych w stadiach IIA lub IIB można wyleczyć. Radioterapia jest standardową metodą postępowania u wszystkich chorych w stopniu IIA i u tych w stopniu IIB, u których średnica największego z przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych zaotrzewnowych  $\leq 2,5$  cm. Pole napromieniania obejmuje węzły chłonne zaotrzewnowe i jednoimienne węzły biodrowe. Dawka całkowita wynosi około 30 Gy z podwyższeniem dawki na okolicę zajętych węzłów chłonnych o około 5–10 Gy. Nie stosuje się profilaktycznego napromieniania węzłów chłonnych śródpiersia. U pozostałych chorych stosuje się CTH w zależności od kategorii prognostycznej według IGCCCG — 3 cykle BEP lub 4 cykle EP (rokowanie korzystne), lub 4 cykle BEP (rokowanie pośrednie). Leczenie wysokimi dawkami połączone z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych nie ma przewagi nad standardową CTH. Jeżeli po CTH uzyskano całkowitą remisję lub pozostały zmiany przetrwały o średnicy do 3 cm i stężenie markerów jest w normie, zaleca się obserwację. W przypadku zmian przetrwałych o średnicy powyżej 3 cm wskazane jest wykonanie badania PET — brak patologicznie wzmożonego metabolizmu znacznika umożliwia poddanie chorego obserwacji. Aktywne zmiany resztkowe są napromieniane, leczone operacyjnie lub stosuje się CTH drugiej linii.

## **Nienasieniaki:**

W I stopniu zaawansowania można wyleczyć około 99% chorych, a ważnym czynnikiem ryzyka wznowy jest obecność naciekania naczyń krwionośnych lub limfatycznych w obrębie guza (ryzyko nawrotu u chorych wynosi około 50% wobec 20% bez naciekania naczyń). Dlatego naciekanie naczyń krwionośnych lub limfatycznych jest niekiedy uznawane za wskazanie do zastosowania leczenia uzupełniającego, a nie tylko aktywnej obserwacji. W II stopniu zaawansowania odsetek wyleczeń sięga 98%. Największy problem stanowią chorzy z węzłami chłonnymi zaotrzewnowymi o średnicy 1–2 cm i prawidłowym stężeniem markerów (stopień IIA). U części z nich limfadenopatia ma charakter łagodny, u pozostałych złośliwy. Natychmiastową weryfikację zapewnia wykonanie biopsji chirurgicznej lub limfadenektomii zaotrzewnowej. Jednak równoważną opcją — zwłaszcza u chorych z potwornikiem lub z guzami mieszanymi oraz z nieznacznym powiększeniem węzłów jest aktywna obserwacja. Badanie PET-KT nie ma w wymienionych sytuacjach wartości diagnostycznej. Jeśli wymienione wyżej dwa sposoby postępowania nie mogą być zastosowane, chorzy otrzymują CTH. Po limfadenektomii zaotrzewnowej (metoda stosowana w Europie rzadziej niż w Stanach Zjednoczonych) nie stosuje się leczenia uzupełniającego u chorych w I stopniu zaawansowania. U chorych w stopniu pIIA lub pIIB ryzyko nawrotu wynosi do 50%, dlatego zwykle stosuje się CTH uzupełniającą (2 cykle wg schematu BEP). Niemniej aktywna obserwacja pozostaje w tej grupie dopuszczalną opcją (zwłaszcza u chorych pN1 bez naciekania naczyń) — CTH (3 cykle wg schematu BEP) stosuje się dopiero w przypadku stwierdzenia nawrotu, który niemal zawsze dotyczy węzłów zaotrzewnowych. Chorzy w stadiach IS, IIA z podwyższonym stężeniem markerów, IIB, IIC lub III otrzymują CTH jako pierwotne leczenie po orchiektomii, w zależności od kategorii prognostycznej według IGCCCG — 3 cykle BEP lub 4 cykle EP (rokowanie korzystne) albo 4 cykle BEP lub PEI (VIP) (rokowanie pośrednie lub niekorzystne). Leczenie wysokimi dawkami połączone z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych nie ma przewagi nad standardową CTH. Zmiany resztkowe po CTH są usuwane chirurgicznie, jeśli ich średnica  $> 1$  cm i nie towarzyszy temu zwiększenie stężenia markerów. Po resekcji R0, o ile w usuniętym materiale komórki raka stanowiły  $< 10\%$  masy guza, chorego kieruje się na obserwację. Resekcje R0 z utkaniem raka w  $> 10\%$  komórek guza są na ogół uznawane za wskazanie do CTH konsolidującej (np. 2 cykle PEI). Wzrost stężenia markerów lub resekcja nieradykalna są wskazaniami do zastosowania CTH drugiej linii.

## **Aktywna obserwacja:**

Obserwacja jest postępowaniem, które dotyczy chorych poddawanych pierwotnie wyłącznej orchidektomii. Większość nawrotów nasieniaków występuje w trakcie pierwszych 2 lat, a w nienasieniakach nawroty są najczęstsze w ciągu 1. roku od operacji. U chorych na nasieniaki wykonuje się:

- badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz oznaczenie LDH, b-HCG i AFP — w pierwszych 2 latach co 3 miesiące, w 3. roku co 4 miesiące, w 4. i 5. roku co 6 miesięcy, a w latach 6.–10. co 12 miesięcy;
- RTG klatki piersiowej i KT jamy brzusznej w pierwszych 2 latach co 6 miesięcy, a w latach 3.–6. co 12 miesięcy.

Aktywna obserwacja u chorych na nienasieniaki obejmuje:

- badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz oznaczenie LDH, b-HCG i AFP — w 1. roku co miesiąc, w 2. roku co 3 miesiące, w 3. roku co 4 miesiące, w 4. i 5. roku co 6 miesięcy;
- RTG klatki piersiowej — w 1. roku co 2 miesiące, w 2. roku co 3 miesiące, w 3. roku co 4 miesiące, w 4. i 5. roku co 6 miesięcy;
- KT jamy brzusznej — w 1. roku co 6 miesięcy i w 2. roku jednorazowo po 12 miesiącach od poprzedniego.

Jeśli opcję aktywnej obserwacji wybrano u chorego z nienasieniakiem w stopniu IIA, pełne badanie kontrolne wykonuje się po 6 tygodniach, a dalsze postępowanie zależy od jego wyniku

Tabela 4. Leczenie chorych na nie nasieniaka [za Jaszczyński 2013]

Stopień zaawansowania	Leczenie
IA	Aktywna obserwacja (patrz tekst)
IB	2 × BEP (zwłaszcza gdy obecna inwazja naczyń) lub Aktywna obserwacja (u chorych z cechą pT2) lub Limfadenektomia zaotrzewnowa z oszczędzeniem nerwów
IS	3 × BEP lub 4 × EP
IIA (markery w normie)	Biopsja albo limfadenektomia zaotrzewnowa z oszczędzeniem nerwów lub Aktywna obserwacja (badanie kontrolne po 6 tygodniach): — gdy remisja — dalsza obserwacja (prowadzona jak w I stopniu zaawansowania) — gdy stabilizacja — limfadenektomia zaotrzewnowa z oszczędzeniem nerwów — gdy progresja i markery w normie — limfadenektomia zaotrzewnowa z oszczędzeniem nerwów — gdy markery powyżej normy — 3 × BEP lub 4 × EP lub 3 × BEP lub 4 × EP
IIA (markery powyżej normy) IIB IIC III (korzystne rokowanie wg IGCCCG)	3 × BEP lub 4 × EP
III (pośrednie lub niekorzystne rokowanie wg IGCCCG)	4 × BEP lub 4 × PEI (VIP)

Nie ustalono powszechnie przyjętego rytmu i zakresu wykonywania badań kontrolnych u chorych leczonych z powodu raka jądra. Postępowanie zależy od rodzaju nowotworu, sposobu leczenia oraz kategorii rokowniczej. Jako zasadę należy jednak przyjąć, że u chorych na nasieniaki zakres i częstość

wykonywanych badań nie różnią się istotnie od aktywnej obserwacji. Natomiast u chorych na nienasieniaki, którzy otrzymali CTH, częstość odbywania wizyt kontrolnych z oznaczaniem markerów oraz wykonywania RTG klatki piersiowej tylko w 1. roku jest 2-krotnie mniejsza niż u chorych poddawanych aktywnej obserwacji. Zalecenia ESMO 2013 wskazują, aby u każdego chorego wykonać w 2. i 5. roku obserwacji badania oceniające późne działania niepożądane leczenia (mocznik, kreatynina, frakcje cholesterolu, triglicerydy, glukoza, LH, FSH, testosteron).

Tabela 5. Schematy CTH najczęściej wykorzystywane w leczeniu nowotworów zarodkowych [za Jaszczczyński 2013]

Schemat	Lek	Dawka	Częstość podawania
BEP	Bleomycyna	30 jm. <i>i.v.</i> — dzień 1., 8. i 15.	Co 21 dni
	Etopozyd	100 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> — dzień 1., 2., 3., 4. i 5.	
	Cisplatyna	20 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> — dzień 1., 2., 3., 4. i 5.	
EP	Etopozyd	100 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> — dzień 1., 2., 3., 4. i 5.	Co 21 dni
	Cisplatyna	20 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> — dzień 1., 2., 3., 4. i 5.	
PEI (VIP)	Cisplatyna	20 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> — dzień 1., 2., 3., 4. i 5.	Co 21 dni
	Etopozyd	75 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> — dzień 1., 2., 3., 4. i 5.	
	Ifosfamid	1200 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> — dzień 1., 2., 3., 4. i 5.	
	Uromiteksan	120 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> przed ifosfamidem — dzień 1., a następnie wlew ciągły 1200 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> — dzień 1., 2., 3., 4. i 5.	
TIP	Paklitaksel	250 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> — dzień 1.	Co 21 dni
	Ifosfamid	1500 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> — dzień 2., 3., 4. i 5.	
	Uromiteksan	500 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> przed każdym podaniem ifosfamidu, a następnie po 4 i 8 godzinach po podaniu — dzień 2., 3., 4. i 5.	
	Cisplatyna	25 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> — dzień 2., 3., 4. i 5.	
VelP	Winblastyna	0,11 mg/kg <i>i.v.</i> — dzień 1. i 2.	Co 21 dni
	Ifosfamid	1200 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> — dzień 1., 2., 3., 4. i 5.	
	Uromiteksan	400 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> przed podaniem ifosfamidu w dniu 1., a następnie co 8 godzin — dzień 1., 2., 3., 4. i 5.	
	Cisplatyna	20 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> — dzień 1., 2., 3., 4. i 5.	
GOP	Gemcytabina	800 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> — dzień 1. i 8.	Co 21 dni
	Oksaliplatyna	130 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> — dzień 1.	
	Paklitaksel	80 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> — dzień 1. i 8.	
GO	Gemcytabina	1000 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> — dzień 1. i 8.	Co 21 dni
	Oksaliplatyna	130 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> — dzień 1.	
GP	Gemcytabina	1000 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> — dzień 1., 8. i 15.	Co 28 dni
	Paklitaksel	100 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> — dzień 1., 8. i 15.	

---

**Źródła: Szczeklik 2013, Jaszczyński 2013, Szczeklik 2012, ESMO 2013**

## **C78.8 – wtórny złośliwy nowotwór wątroby**

### **Epidemiologia (Gajewski 2013)**

Częstość występowania przerzutów w wątrobie wynosi ok 40%, wśród przebadanych zgonów z powodu nowotworu. Około połowę stanowią przerzuty krwiopochodne, ze względu na przepływ krwi w układzie wrotnym. Nowotworem dającym najczęściej przerzuty do wątroby jest rak okrężnicy i odbytnicy, który stanowi ok. 25-30% zaobserwowanych przypadków. U około 50% leczonych radykalnie na nowotwór jelita grubego dochodzi do nawrotu w wątrobie.

Przerzuty w wątrobie występują u ok. 30% chorych na nowotwory o nieznanym ognisku pierwotnym; najczęściej są to rak płuca, jelita grubego lub trzustki.

### **Obraz kliniczny**

Obraz kliniczny przerzutów do wątroby często jest połączeniem objawów powodowanych przez guz pierwotny i ognisko przerzutowe:

- 1) złe samopoczucie, zmniejszenie masy ciała, osłabienie, niekiedy uczucie pełności w jamie brzusznej (częste objawy)
- 2) ból - nie jest typowy dla ogniska przerzutowego; nie-kiedy ból ciągły wywołany rozciąganiem torebki wątroby lub przerywany (może przypominać kolkę żółciową)
- 3) guz wątroby — duże lub położone na brzegu wątroby przerzuty mogą być wyczuwalne palpacyjnie w prawym podżebrzu
- 4) żółtaczka - nie jest objawem typowym dla przerzutów; przy masywnych przerzutach może wystąpić jako objaw niewydolności wątroby; szybko narastająca żółtaczka może świadczyć o naciekaniu lub uciśnięciu dróg żółciowych wewnątrz- lub zewnątrz-wątrobowych (np. przerzuty w węzłach chłonnych więzadła wątrobowo-dwunastniczego).
- 5) obrzęk kończyn dolnych - pojawia się wskutek ucisku na żyłę główną dolną w przypadku bardzo dużych lub licznych ognisk przerzutowych
- 6) wodobrzusze - jest na ogół wynikiem rozsiewu nowotworu do otrzewnej, ale może być także objawem niewydolności wątroby lub zakrzepicy żyły wrotnej.

Wymienione objawy wskazują na znaczne zaawansowanie wtórnych zmian w wątrobie i często wykluczają możliwość leczenia chirurgicznego.

### **Rozpoznanie**

Badania pomocnicze:

- 1) stężenie bilirubiny często jest prawidłowe
- 2) zwiększenie aktywności AST, ALT, ALP i dehydrogenazy moczanowej w surowicy
- 3) zwiększone stężenie antygenu rakowo-łożowego (CEA) w surowicy wskazuje na przerzuty z jelita grubego

Badania obrazowe: USG, TK, MR, PET, badania morfologiczne.

### **Leczenie (POU 2011)**

Rozpoznanie choroby w stanie rozsiewu może oznaczać brak możliwości terapii radykalnej. Leczenie obejmuje interwencje chirurgiczne oraz leczenie systemowe okołoperacyjne.

Możliwość wykonania resekcji w przypadku przerzutów z jelita grubego wynosi ok 20-30%. Głównym czynnikiem ograniczającym jest występowanie nacieków w obydwu płatach wątroby, wielkość, lokalizacja, szczególnie względem naczyń wątrobowych.

Do czynników wpływających na rokowanie są: doszczętność resekcji, leczenie systemowe, dobra odpowiedź patologiczna na terapię neoadiuwantową, niskie stężenie CEA, rozpoznanie przerzutów metachronicznych, mniejsza liczba zajętych węzłów chłonnych lub cecha NO po leczeniu pierwotnym, młodszy wiek, mniej chorób towarzyszących oraz terapia w wyspecjalizowanym ośrodku.

### **Przerzuty do wątroby w przebiegu raka jelita grubego**

W przypadku stwierdzenia pierwotnego raka jelita grubego w stadium rozsiewu, konieczne jest zastosowanie leczenia paliatywnego, jeśli występują zaburzenia drożności przewodu pokarmowego lub istotne klinicznie krwawienia. U pozostałych pacjentów resekcja pierwotnej zmiany nowotworowej zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań miejscowych.

Alternatywnym postępowaniem jest zastosowanie leczenia systemowego. Strategia leczenia zależna jest od możliwości dalszej resekcji wątroby.

Leczenie systemowe przed interwencją chirurgiczną wątroby lub po zabiegu najprawdopodobniej wpływa pozytywnie na rokowanie i jest metodą z wyboru u osób z przerzutami pierwotnie niresekcyjnymi, u których leczenie radykalne może zostać umożliwione poprzez zmniejszenie masy guza.

Zalecanymi schematami przedoperacyjnej oraz pooperacyjnej chemioterapii są programy 2-lekowe z FU i oksaliplatyną (np. schemat FOLFOX). Mniej danych dotyczy schematów zawierających irynotekan, których nie powinno stosować w terapii uzupełniającej. Stosowanie programów 3-lekowych z oksaliplatyną i irynotekaniem (FOLFOXIRI) w leczeniu przedoperacyjnym zwiększa częstość odpowiedzi, ale ze względu na znaczną toksyczność, może być stosowana tylko w wybranej grupie pacjentów, u których zmniejszenie masy guza umożliwia przeprowadzenie resekcji zmian wtórnych.

Z powodu ryzyka uszkodzenia wątroby oraz występowania powikłań w okresie okołoperacyjnym leczenie przedoperacyjne powinno być możliwe krótkie ( $\leq 3$ mc). Leczenie oksaliplatyną może prowadzić do uszkodzenia naczyń krwionośnych, zwłaszcza zatok naczyniowych, ponadto martwica krwotoczna zrazików oraz guzkowa hiperplazja regeneracyjna. Irynotekan z kolei powoduje często tłuszczowe zapalenie wątroby (steatohepatitis), które zwiększa częstość zakażeń i niewydolność wątroby. Mimo większej częstości powikłań, systemowe leczenie neoadiuwantowe nie wpływa na umieralność chorych leczonych operacyjnie. Po zabiegu zaleca się kontynuowanie skutecznej CTH, ale nie należy stosować irynotekanu. Czas trwania całego leczenia wynosi zwykle pół roku.

Chemioterapia przetętnicza w skojarzeniu z chemioterapią systemową w leczeniu przedoperacyjnym jest terapią eksperymentalną.

U chorych z przeciwwskazaniami do zabiegu operacyjnego lub zmianami niresekcyjnymi można zastosować termoablację lub krioablację, a także napromienianie wątroby. Termoablacja może być stosowana u chorych z nie więcej niż 10 przerzutami, o średnicy mniejszej lub równej 3 cm, które nie są zlokalizowane w sąsiedztwie dużych naczyń lub przewodów żółciowych.

### **Przerzuty do wątroby w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych (NET) układu pokarmowego**

Synchroniczne przerzuty do wątroby występują u około 75% chorych na NET układu pokarmowego, metachroniczne przerzuty — także u 75% chorych po zabiegach radykalnych.

Celami leczenia miejscowego są wydłużenie czasu przeżycia i zmniejszenie masy guza. Gdy jest to możliwe, pacjenci poddawani są resekcji celem wyleczenia. W przypadku nieresekcyjności guza stosuje się inne metody leczenia: ablację, embolizację lub przez TACE z doksorubicyną, streptozotocyną, cisplatyną, mitomycyną, GCB. Przeciwwskazaniami do embolizacji są niewydolność wątroby oraz zakrzepica układu wrotnego unaczyniającego guz.

## 2.1.1. Nastęstwa choroby lub stanu zdrowia

W przypadku raka jądra przebieg jest gwałtowny – szybko powstają do okolicznych węzłów chłonnych towarzyszących naczyniom powrozka nasiennego, potem żyły głównej dolnej, a dalej przerzuty odległe do śródpiersia i węzłów chłonnych nadobojczykowych, do płuc i innych narządów. Wszystkie nowotwory zarodkowe (z wyjątkiem dojrzałego potworniaka) cechują się dużą złośliwością histologiczną i agresywnym przebiegiem klinicznym. Są to jednocześnie jedne z niewielu nowotworów "litych", które można wyleczyć nawet w zaawansowanym stadium (z przerzutami odległymi). Szansę na wyleczenie pacjenci z guzami zarodkowymi zawdzięczają dużej wrażliwości tych nowotworów na chemioterapię i radioterapię.

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych nieleczony złośliwy rak jądra, oraz wtórny nowotwór złośliwy wątroby prowadzą przede wszystkim do przedwczesnego zgonu, ale również do niezdolności do samodzielnej egzystencji, pracy, przewlekłego cierpienia lub przewlekłej choroby oraz obniżenia jakości życia. Zaznaczono, że wszystkie wymienione wyżej sytuacje mogą być następstwem zaawansowanego nowotworu złośliwego.

Źródło: stanowisko prof. Maciej Krzakowski, Jaszczyński 2013

## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Zgodnie ze stanowiskiem eksperta stosowanie terapii irynotekaniem zapobiega przedwczesnemu zgonowi, poprawia jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. Stosowanie chemioterapii u chorych na złośliwe nowotwory z przerzutami w wątrobie może wydłużyć czas przeżycia (opóźnienie zgonu) i przejściowo poprawić jakość życia.

Źródło: stanowisko prof. Maciej Krzakowski, Jaszczyński 2013

### 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne, stanowiska eksperckie uzyskane w trakcie prac nad tematem oraz dane NFZ dotyczące finansowania chemioterapii standardowej i niestandardowej u pacjentów z rozpoznaniem raka jądra, oraz wtórnego nowotworu złośliwego wątroby. Zauważyć należy, że żadne wytyczne, oraz ekspert nie wskazują aby Irynotekan miał zastosowanie w leczeniu raka jądra.

#### **Rak jądra:**

I linia leczenia – bleomycyna, etopozyd, cisplatyna, ifosfamid

Kolejne linie leczenia – substancje wymienione wyżej, oraz winblastyna, paklitaksel, gemcytabina i oksaliplatyna.

#### **Wtórny nowotwór złośliwy wątroby:**

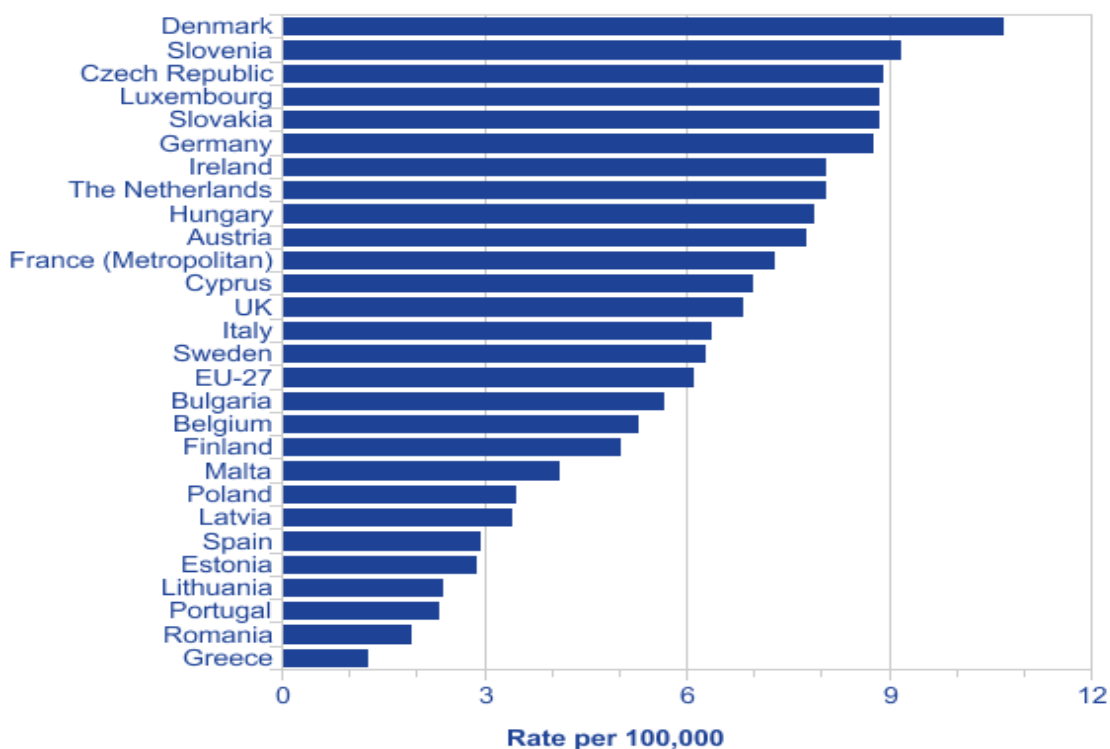
Alternatywne leczenie obejmuje szereg schematów chemioterapeutycznych zawierających 5-FU/LV, oksaliplatynę lub inne substancje biologiczne (schematy leczenia zostały opisane w części poświęconej problemowi zdrowotnemu, a także w części zawierającej rekomendacje kliniczne).

Zgodnie z opinią eksperta w każdym wskazaniu irynotekan może być składnikiem leczenia i możliwe jest stosowanie różnych schematów leczenia o porównywalnej wartości, co uniemożliwia wskazanie technologii mogących ulec zastąpieniu.



### 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

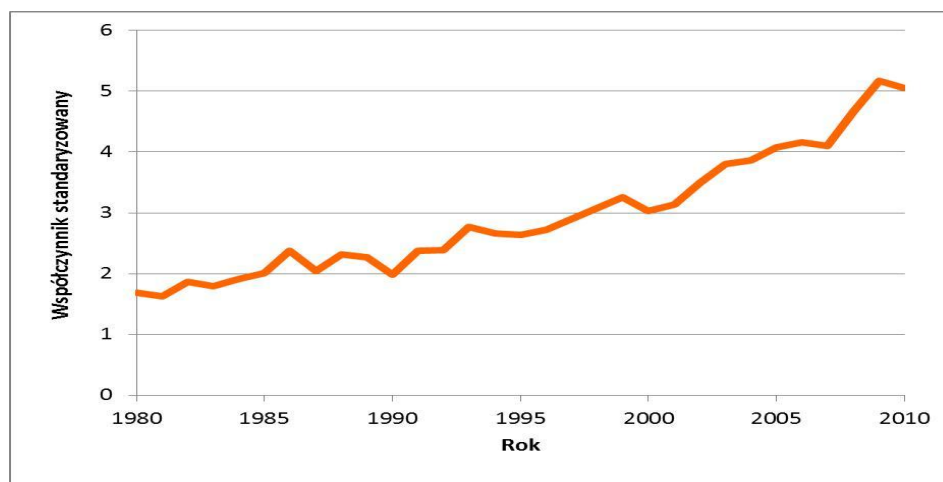
Roczna zapadalność na TC w 2010 roku według KRN wyniosła 5,1/100 000 dotyczyła głównie mężczyzn w wieku 25-40 lat.



Rysunek 1. Zapadalność w Europie na TC wg Cancer Research UK w 2008 roku.

Wg Cancer Research<sup>1</sup> UK w 2008 roku w Polsce zapadalność na TC wynosiła nieco ponad 3/100 000.

Wg KRN zapadalność na TC w ostatnich 30 latach w Polsce wygląda tak jak na rycinie poniżej:



Rysunek 2. Zapadalność na nowotwór złośliwy jądra (C62) na przełomie 30 lat (Źródło: KRN, 2008).

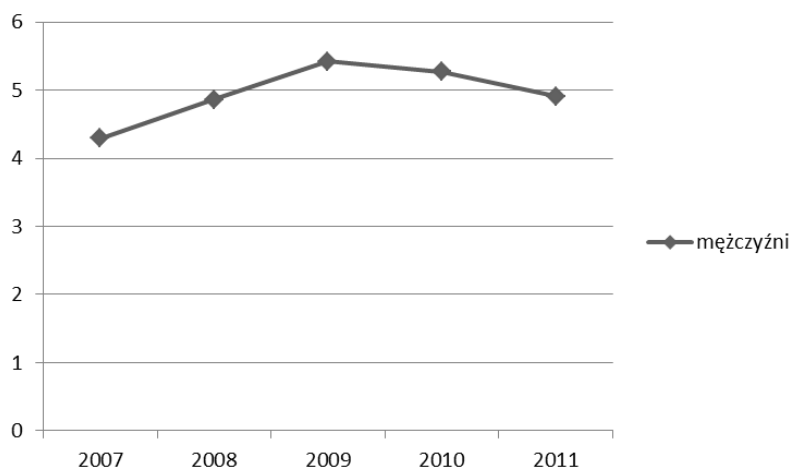
<sup>1</sup> <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/testis/incidence/uk-testicular-cancer-incidence-statistics#In>

### Wskaźniki epidemiologiczne na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów:

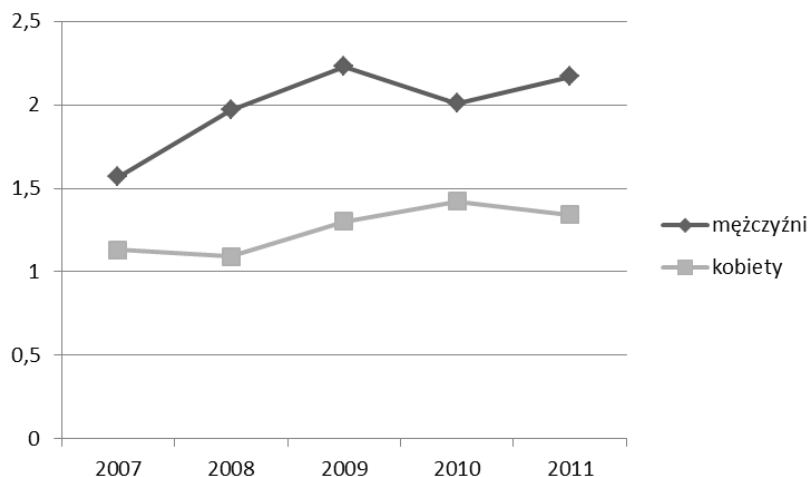
Dane dotyczące C78.7 są wyłącznie dostępne wyłącznie dla całej grupy wg. klasyfikacji ICD-10 C78 – wtórne nowotwory złośliwe układu trawiennego i oddechowego. Podane współczynniki są na 100000 osób.

Tabela 6. Surowe i standaryzowane (pop. europejska) współczynniki zachorowalności na nowotwór złośliwy jądra i wtórne nowotwory układu trawiennego i oddechowego.

Rok	ICD10	pleć	Liczba	wspł. surowy	wspł. standaryzowany	ryzyko skumulowane
2007	C62	mężczyźni	881	4,78	4,29	0,31
2008	C62	mężczyźni	1000	5,43	4,86	0,35
2009	C62	mężczyźni	1111	6,03	5,42	0,39
2010	C62	mężczyźni	1094	5,87	5,27	0,38
2011	C62	mężczyźni	1025	5,5	4,91	0,36
2007	C78	mężczyźni	283	1,54	1,57	0,12
2008	C78	mężczyźni	357	1,94	1,97	0,16
2009	C78	mężczyźni	410	2,23	2,23	0,17
2010	C78	mężczyźni	389	2,09	2,01	0,16
2011	C78	mężczyźni	420	2,25	2,17	0,17
2007	C78	kobiety	312	1,58	1,13	0,08
2008	C78	kobiety	306	1,55	1,09	0,08
2009	C78	kobiety	378	1,92	1,3	0,09
2010	C78	kobiety	412	2,07	1,42	0,1
2011	C78	kobiety	413	2,08	1,34	0,09



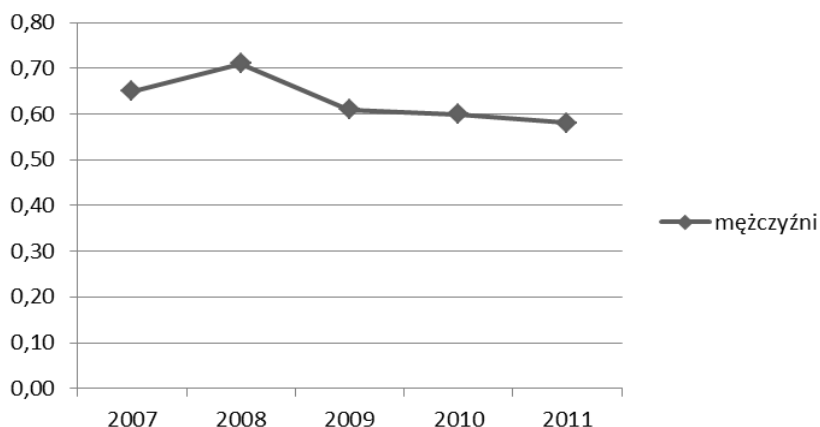
Rysunek 3. Współczynniki standaryzowane zapadalności na nowotwór złośliwy jądra (C62).



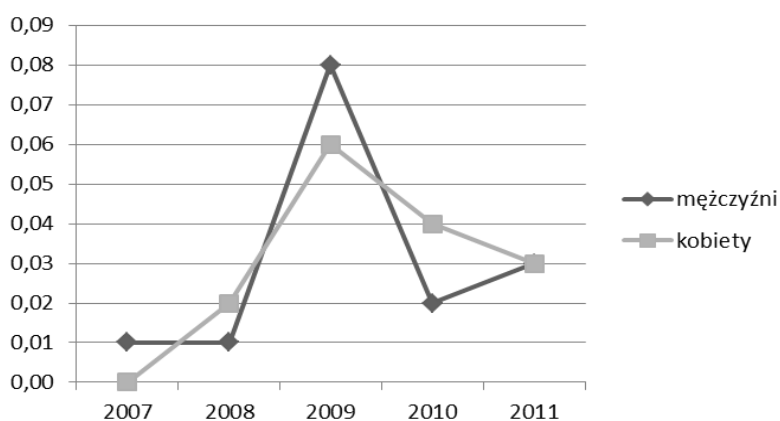
Rysunek 4. Współczynniki standaryzowane zapadalności na wtórne nowotwory złośliwe układu trawiennego i oddechowego z podziałem na płeć.

Tabela 7. Surowe i standaryzowane (pop. europejska) współczynniki zgonów na nowotwór złośliwy jądra i wtórny nowotwór układu trawiennego i oddechowego.

Rok	ICD10	płeć	Liczba	wspł. surowy	wspł. standaryzowany	ryzyko skumulowane
<b>2007</b>	<b>C62</b>	mężczyźni	129	0,70	0,65	0,05
<b>2008</b>	<b>C62</b>	mężczyźni	137	0,74	0,71	0,05
<b>2009</b>	<b>C62</b>	mężczyźni	124	0,67	0,61	0,04
<b>2010</b>	<b>C62</b>	mężczyźni	123	0,66	0,60	0,04
<b>2011</b>	<b>C62</b>	mężczyźni	121	0,65	0,58	0,04
<b>2007</b>	<b>C78</b>	mężczyźni	2,00	0,01	0,01	0,00
<b>2008</b>	<b>C78</b>	mężczyźni	2,00	0,01	0,01	0,00
<b>2009</b>	<b>C78</b>	mężczyźni	15,00	0,08	0,08	0,01
<b>2010</b>	<b>C78</b>	mężczyźni	5,00	0,03	0,02	0,00
<b>2011</b>	<b>C78</b>	mężczyźni	5,00	0,03	0,03	0,00
<b>2007</b>	<b>C78</b>	kobiety	1,00	0,01	0,00	0,00
<b>2008</b>	<b>C78</b>	kobiety	4,00	0,02	0,02	0,00
<b>2009</b>	<b>C78</b>	kobiety	17,00	0,09	0,06	0,00
<b>2010</b>	<b>C78</b>	kobiety	12,00	0,06	0,04	0,00
<b>2011</b>	<b>C78</b>	kobiety	8,00	0,04	0,03	0,00



Rysunek 5. Współczynniki standaryzowane zgonów na nowotwór złośliwy jądra (C62).



Rysunek 6. Współczynniki standaryzowane zgonów na wtórne nowotwory złośliwe układu trawiennego i oddechowego z podziałem na płeć.

Zgodnie z danymi NFZ (lata 2012 i 2013) irynotekan w ramach chemioterapii niestandardowej we wskazaniu C62 był finansowany u jednej osoby (na dwa złożone wnioski) w roku 2012, u jednej osoby w roku 2013; we wskazaniu C78.7, tylko w roku 2013, także u jednej osoby (na jeden złożony wniosek).

Źródło: dane NFZ

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie eksperta odnośnie liczebności populacji wnioskowanej.

Tabela 8. Oszacowania prof. Macieja Krzakowskiego dotyczące liczebności populacji docelowej.

Wskaźnik	C62	C78.7
Chorobowość	Ok. 6000 chorych rocznie	Okolo 35 000 chorych rocznie
Zapadalność	Ok. 1200 zachorowań rocznie	Okolo 30 000 rozpoznań rocznie.
Liczba pacjentów, u których można zastosować ocenianą technologię w ciągu roku	<u>Nie dotyczy - finansowanie nie jest uzasadnione.</u>	Liczba chorych z rzeczywistymi wskazaniami do stosowania irynotekanu jest trudna do określenia z uwagi na: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zróżnicowanie charakterystyki pierwotnego leczenia systemowego w poszczególnych rodzajach nowotworów (np. rak jelita grubego – pierwotne stosowanie chemioterapii uzupełniającej z udziałem lub bez udziału oksaliplatyny i - związany z tym - brak możliwości lub możliwość zastosowania irynotekanu w sytuacji wystąpienia przerzutów w wątrobie);</li> <li>• zróżnicowanie charakterystyki pierwotnego zaawansowania wielu nowotworów pod względem częstości występowania przerzutów w wątrobie w chwili ustalenia rozpoznania choroby.</li> </ul>

Źródło: stanowisko prof. Maciej Krzakowski

Tabela 9. Stanowisko eksperta: [REDACTED]

Wskaźnik	C62	C78.7
Chorobowość		Dane KRN C78 okolo 800/rok
Zapadalność		Okolo 30 000 rozpoznań rocznie.
Liczba pacjentów, u których można zastosować ocenianą technologię w ciągu roku	<u>Nie dotyczy - finansowanie nie jest uzasadnione.</u>	Wśród chorych z rozpoznaniem C78 szacunkowa liczba chorych, u których można zastosować irynotekan w ciągu roku okolo 500.

Źródło: stanowisko [REDACTED]

## 2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

### 2.3.1. Interwencje

#### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Na terenie Rzeczypospolitej Polskiej zarejestrowane są produkty lecznicze zawierające substancję czynną irynotekan.

Tabela 10. Zestawienie informacji rejestracyjnych produktów leczniczych objętych refundacją zawierających substancję czynną irynotekan (Źródło: URPL).

Nazwa produktu leczniczego	Data wydania pozwolenia	Numer pozwolenia
CAMPTO, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	04.02.1998r. 30.04.2003r./13.06.2008r.	7521-7522
Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	2009-10-16	16093

Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	06.08.2009 r.	15869
Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	3.06.2011	18249
Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	15.02.2010r.	16473
Irinotecan Hospira, 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	09.12.2004	11132

### **Irynotekan (Podlewski, 2009)**

(Cytostatyk)

ATC: L 01 XX19

Pólsyntetyczny analog kamptotecyny otrzymywany z drzewa *Camptotheca acuminata* (+)-10-[1,4/-Biperydinoj-1/-karboksylan-7-etylo-10-hydroksykamptotecyny DQ 2805, CAS: 97682-44-5

### **Synonimy**

Camptetin hydrochloride, CPT 11, Irinotecanum

### **Pochodne**

Chlorowodorek irynotekanu (Irinotecan hydrochloride); CAS: 136572-09-3

### **Działanie.**

Irynotekan jest pólsyntetyczną pochodną kamptotecyny. Jest środkiem przeciwnowotworowym, działającym jako specyficzny inhibitor topoizomerazy I DNA. Metabolizowany jest w większości tkanek do SN-38, związku o większej niż irynotekan aktywności w stosunku do oczyszczonej topoizomerazy I i wykazującego silniejsze działanie cytotoksyczne wobec licznych linii komórkowych nowotworów mysich i ludzkich. Hamowanie topoizomerazy I przez irynotekan lub SN-38 powoduje powstawanie jednoniciowych odcinków DNA, blokujących replikację DNA i stanowi o właściwym efekcie cytotoksycznym leku. Działanie cytotoksyczne irynotekanu i SN-38 jest zależne od czasu i specyficzne dla fazy S. Poza działaniem przeciwnowotworowym lek wykazuje działanie hamujące acetylocholinoesterazę. Parametry farmakokinetyczne irynotekanu i SN-38 są niezależne od liczby uprzednio podanych kursów chemioterapii oraz od schematu dawkowania. Irynotekan i SN-38 wiążą się z białkami osocza odpowiednio w 65% i 95%. Średni okres półtrwania we krwi w I fazie modelu trójfazowego wynosi 12 min, w II fazie - 2,5 h, a w fazie opóźnionej - 14,2 h. Scharakteryzowano dwa szlaki metaboliczne, z których każdy dotyczy co najmniej 12% podanej dawki leku: hydroliza przy udziale karboksyoesterazy do aktywnego metabolitu SN-38; oksydacyjne przemiany końcowego pierścienia piperidyny z udziałem enzymów cytochromu P450 3A. Ponad 50% dawki leku jest wydalane w postaci niezmienionej, 33% poprzez żółć z kałem, 22% jest wydalane z moczem.

### **2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane**

#### **Wskazania.**

Leczenie zaawansowanego stadium raka okrężnicy i odbytnicy: w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio chemioterapii; w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia 5-fluorouracylem. W skojarzeniu z cetuksymabem u pacjentów chorych na przerzutowego raka okrężnicy lub odbytnicy z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) po niepowodzeniu terapii zawierającej irynotekan. W skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z przerzutami raka okrężnicy lub odbytnicy. W ramach badań klinicznych w chemioterapii raka żółądka, raka trzustki.

## Interakcje.

Jednoczesne stosowanie leków przeciwdrgawkowych indukujących cytochrom CYP3A (np. karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina) prowadzi do osłabienia działania irynotekanu, SN-38 i glukuronidu SN-38. Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie leki należące do inhibitorów cytochromu CYP3A4 (np. ketokonazol) lub indukujące cytochrom CYP3A4 (np. ryfampicyna, karbamazepina lub fenytoina). Należy unikać jednoczesnego stosowania irynotekanu z lekami hamującymi lub indukującymi szlak metaboliczny, ponieważ może to zmieniać metabolizm irynotekanu. Dziurawiec powoduje zmniejszenie stężenia SN-38 we krwi - nie należy go stosować jednocześnie z irynotekaniem. Irynotekan wykazuje aktywność antycholinoesterazy, a leki hamujące aktywność cholino esterazy mogą wydłużyć czas trwania blokady nerwowo-mięśniowej wywołanej przez suksametonium i usuwać blokadę nerwowo-mięśniową po niedepolaryzujących lekach zwiotczających mięśnie. Nie można wykluczyć możliwości występowania interakcji irynotekanu z lekami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Jednoczesne podawanie 5-fluorouracylu i kwasu folinowego w schemacie chemioterapii skojarzonej nie wpływa na parametry farmakokinetyczne irynotekanu.

## Przeciwwskazania i ostrzeżenia specjalne.

Nadwrażliwość na chlorowoderek irynotekanu. Przewlekłe choroby zapalne jelit i/lub niedrożność jelita grubego. Hiperbilirubinemia (3-krotne przekroczenie górnej granicy normy bilirubiny we krwi). Ciężkie zaburzenie czynności szpiku. Ciężki stan ogólny pacjenta (> 2 wg klasyfikacji WHO). Jednoczesne stosowanie preparatów dziurawca. U pacjentów z dużym ryzykiem toksyczności, zwłaszcza znajdujących się w stanie ogólnym 2 (wg WHO) oraz w nielicznych przypadkach, w których niemożliwe jest dostosowanie się chorych do zaleceń obejmujących obserwację i leczenie działań niepożądanych terapii, lek, ze względu na rodzaj i częstość powodowanych działań niepożądanych, należy podawać tylko jeśli spodziewana korzyść z jego zastosowania przewyższa możliwe ryzyko. Pacjenci powinni być poinformowani o możliwości wystąpienia biegunki, która może pojawić się po upływie ponad 24 h od podania leku lub w dowolnym momencie przed rozpoczęciem kolejnego kursu terapii. Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia biegunki należą osoby po poprzedniej radioterapii okolic brzucha lub miednicy, pacjenci z początkową nasiloną leukocytozą i w stanie ogólnym  $\leq 2$  oraz kobiety. Niewłaściwe leczone biegunka może stanowić zagrożenie życia, zwłaszcza u pacjentów z jednocześnie występującą neutropenią. Natychmiast po wystąpieniu biegunki chorzy powinni rozpocząć picie dużych ilości napojów zawierających sole mineralne i zastosować terapię przeciwbiegunkową (stosowanie dużych dawek loperamidu: pierwsza dawka 4 mg, a następnie dawka 2 mg podawana co 2 h), która powinna być kontynuowana przez 12 h od wystąpienia ostatniego płynnego stolca. Terapia przeciwbiegunkowa nie powinna być w żadnym przypadku stosowana dłużej niż przez 48 h ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia niedrożności porażennej jelit, jak i przez okres krótszy niż 12 h. Nie należy podawać loperamidu profilaktycznie, nawet u tych pacjentów, u których opóźnione biegunki występowały w czasie poprzednich kursów leczenia irynotekaniem. W przypadkach, gdy występuje biegunka i ciężka neutropenią (liczba neutrofilii <  $500/\text{mm}^3$ ), oprócz leczenia przeciwbiegunkowego, stosuje się profilaktycznie antybiotyki o szerokim spektrum działania. Pacjent powinien być poddany leczeniu szpitalnemu w przypadkach wystąpienia: biegunki z towarzyszącą gorączką, ciężkiej biegunki, biegunki nieustępującej w ciągu 48 h od rozpoczęcia terapii loperamidem w dużych dawkach. U pacjentów, u których wystąpiła ciężka biegunka, zaleca się zmniejszenie dawki irynotekanu w kolejnych kursach leczenia. zaleca się stosowania preparatu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (brak badań klinicznych w tej grupie pacjentów). Ostrożnie stosować u osób w podeszłym wieku. Należy unikać jednoczesnego stosowania irynotekanu z lekami będącymi silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 (np. ketokonazol) lub z lekami indukującymi cytochrom CYP3A4 (np. ryfampicyna, karbamazepina, i nobarbita, fenytoina, ziele dziurawca). W czasie terapii zalecane jest wykonywanie co tydzień kontrolnych badań morfologii krwi obwodowej z rozmazem. Neutropenię z gorączką (temperatura  $38 \text{ st.C}$  i liczba neutrofilii <  $1 \text{ tys. komórek}/\text{mm}^3$ ) należy niezwłocznie leczyć w warunkach szpitalnych podawanymi dożylnie antybiotykami o szerokim spektrum działania. U pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego, zaleca się zmniejszenie dawki leku w kolejnym kursie chemioterapii. Badania parametrów czynności wątroby należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia oraz przed każdym kolejnym kursem terapii. U pacjentów ze stężeniem bilirubiny w zakresie od 1,5 do 3 razy większym niż górna granica normy należy co tydzień przeprowadzać pełne badanie morfologii krwi obwodowej z rozmazem, ponieważ u tych pacjentów klirens irynotekanu jest zmniejszony, stąd też ryzyko uszkodzenia układu krwiotwórczego jest większe. Pacjentów u których wystąpią wymioty związane z opóźnioną biegunką, należy jak najszybciej hospitalizować w celu leczenia. W przypadkach wstąpienia ostrego zespołu cholinergicznego należy podać siarczan atropiny (podskórnie w dawce 0,25 mg), o ile nie istnieją kliniczne przeciwwskazania. U pacjentów, u których występował wcześniej ostry i ciężki zespół

cholinergiczny, zalecane jest profilaktyczne stosowanie siarczanu atropiny podczas podawania kolejnych dawek irynotekanu. Należy zachować ostrożność podczas podawania siarczanu atropiny pacjentom chorym na astmę. Pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju śródmiąższowej choroby płuc (jednoczesne stosowanie leków toksycznych dla płuc, radioterapia i czynniki symulujące kolonie granulocytarne) należy ściśle monitorować czy nie występują u nich objawy ze strony układu oddechowego przed zastosowaniem i podczas stosowania irynotekanu. Ze względu na częstsze występowanie zaburzeń funkcji biologicznych, a zwłaszcza czynności wątroby, u osób w podeszłym wieku należy zachować ostrożność dobierając wielkość dawki leku przewidzianej do podawania. Nie należy podawać pacjentom leku do czasu ustąpienia niedrożności jelit.

**Ciąża:** Brak danych o stosowaniu preparatu u kobiet ciężarnych. Leku nie należy stosować w okresie ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym otrzymujące irynotekan powinny stosować antykoncepcję w trakcie terapii i co najmniej przez 3 miesiące po jej zakończeniu. Karmienie piersią. Kobiety leczone irynotekaniem nie powinny karmić piersią.

**Dzieci:** Brak danych odnośnie bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku u dzieci.

### **Działania niepożądane.**

Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego: opóźniona biegunka występująca po 24 h od podania leku lub w dowolnym momencie przed podaniem kolejnej chemioterapii; nudności i wymioty; opisywano pojedyncze przypadki odwodnienia; ponadto zaparcia; rzadko niedrożność jelit, krwawienia z przewodu pokarmowego, zapalenie okrężnicy; sporadycznie perforacja jelita; niedokrwienne i wrzodziejące zapalenie okrężnicy, rzekomobłoniaste zapalenie jelit; objawy o łagodnym przebiegu to brak łaknienia, bóle brzucha i zapalenie błony śluzowej. Zaburzenia hematologiczne: przemijająca neutropenią, gorączka z ciężką neutropenią, zakażenia związane z ciężką neutropenią, niedokrwistość, małopłytkowość. Obserwowano rzadkie przypadki niewydolności nerek, niedociśnienia lub niewydolności sercowo-krażeniowej u pacjentów z posocznicą. Ostry zespół cholinergiczny (wczesna biegunka oraz bóle brzucha, zapalenie spojówek, nieżyt nosa, niedociśnienie, rozszerzenie naczyń, wzmożone pocenie, dreszcze, zaburzenia widzenia, uczucie rozbicia, zwężenie źrenic, łzawienie i zwiększone wydzielanie śliny, występujące w czasie lub w ciągu pierwszych 24 h po podaniu wlewu dożylnego). Astenia. Gorączka bez zakażenia oraz bez towarzyszącej neutropenią. Rzadko odczyn miejscowy po podaniu leku. Obserwowano rzadkie przypadki nadciśnienia podczas lub po podaniu dożylnym preparatu. Rzadko obserwowano śródmiąższowe zapalenie płuc oraz zapalenia płuc z towarzyszącymi naciekami. Wśród objawów wczesnych obserwowano także uczucie duszności. Wyłysienie występowało bardzo często i było przemijające. Rzadko opisywano łagodne reakcje alergiczne oraz reakcje anafilaktyczne. Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych: zwiększenie aktywności aminotransferaz, fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny we krwi; bardzo rzadko zwiększenie stężenia amylazy i/lub lipazy we krwi; pojedyncze przypadki hipokaliemii, przemijające zaburzenia mowy, wczesne objawy takie jak: skurcze mięśniowe oraz parestezje.

### **W monoterapii (u pacjentów wcześniej leczonych)**

Zalecana dawka irynotekanu wynosi 350 mg/m<sup>2</sup> pc. i podawana jest w infuzji dożylniej trwającej 30 do 90 minut co trzy tygodnie.

### **Leczenie skojarzone (u pacjentów wcześniej nieleczonych)**

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność irynotekanu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5FU) i kwasem folinowym (FA) oceniano w odrębnym schemacie leczenia (Patrz niżej).

### **Irynotekan z 5FU/FA w schemacie co 2 tygodnie.**

Zalecana dawka irynotekanu wynosi 180 mg/m<sup>2</sup> pc. raz na 2 tygodnie w infuzji dożylniej trwającej 30-90 minut, po której podaje się w infuzji kwas folinowy oraz 5-fluorouracyl.

Zazwyczaj stosuje się tę samą dawkę irynotekanu, co w ostatnich cyklach wcześniejszego schematu leczenia zawierającego irynotekan. Irynotekanu nie wolno podawać wcześniej niż po upływie 1 godziny od zakończenia infuzji cetuksymabu.



## Dostosowanie dawkowania

Irynotekan należy podawać po odpowiednim zmniejszeniu nasilenia wszystkich działań niepożądanych do stopnia 0 lub 1 wg skali toksyczności NCI-CTC (ang. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) oraz po całkowitym ustąpieniu biegunki związanej z leczeniem.

Na początku kolejnego kursu leczenia dawkę irynotekanu i, jeśli to wskazane, 5FU należy zmniejszyć, zależnie od najcięższych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas poprzedniego cyklu leczenia. Leczenie należy opóźnić o 1 do 2 tygodni w celu ustąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem.

**Następujące działania niepożądane wymagają zmniejszenia o 15 do 20% dawki irynotekanu i (lub) 5FU:** toksyczność hematologiczna (neutropenia stopień 4, gorączka neutropeniczna [neutropenia stopień 3-4 i gorączka stopień 2-4], trombocytopenia i leukopenia [stopień 4]), toksyczność niehematologiczna (stopień 3-4).

Jeśli leczenie skojarzone z kapecytabiną stosowane jest u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 800 mg/m<sup>2</sup> pc., podawanej dwa razy na dobę, zgodnie z danymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku.

## Czas trwania leczenia:

Leczenie irynotekaniem należy kontynuować aż do wystąpienia obiektywnej progresji choroby lub nietolerowanego nasilenia działań toksycznych.

## Schematy terapeutyczne w terapii skojarzonej oraz dane kliniczne:

### Terapia skojarzona w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego z przerzutami

#### Leczenie skojarzone z kwasem folinowym i 5-fluorouracylem

Przeprowadzono badanie III fazy u 385 nieleczonych uprzednio pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, u których stosowano leczenie zgodnie ze schematem dawkowania co dwa tygodnie lub raz w tygodniu. W każdym schemacie dawkowania co dwa tygodnie, po podaniu irynotekanu w dawce 180 mg/m<sup>2</sup> pc. raz na dwa tygodnie, w 1. dniu podaje się wlew dożylny z kwasu folinowego (200 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie w ciągu 2 godzin) i 5-fluorouracyl (400 mg/m<sup>2</sup> pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, a następnie 600 mg/m<sup>2</sup> pc. w trwającej 22 godziny infuzji dożylniej). W 2. dniu podaje się ponownie kwas folinowy i 5-fluorouracyl według tego samego schematu dawkowania. W schemacie cotygodniowym, po podaniu irynotekanu w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> pc. podaje się kwas folinowy w infuzji (500 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie przez 2 godziny), a następnie 5-fluorouracyl (2300 mg/m<sup>2</sup> pc. w 24-godzinnej infuzji dożylniej) przez 6 tygodni.

Tabela 11. W badaniu leczenia skojarzonego z zastosowaniem wyżej opisanych dwóch schematów dawkowania, skuteczność irynotekanu oceniano u 198 leczonych pacjentów.

	Leczenie skojarzone (oba schematy dawkowania)		Schemat dawkowania raz w tygodniu		Schemat dawkowania raz na dwa tygodnie	
	(n=198)		(n=50)		(n=148)	
	Irynotekan + 5FU/FA	5FU/FA	Irynotekan + 5FU/FA	5FU/FA	Irynotekan + 5FU/FA	5FU/FA
<b>Odpowiedź (%)</b>	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
<b>Wartość p</b>	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
<b>Mediana czasu do progresji (miesiące)</b>	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
<b>Wartość p</b>	p<0,001		NZ		p=0,001	
<b>Mediana czasu trwania odpowiedzi (miesiące)</b>	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
<b>Wartość p</b>	NZ		p=0,043		NZ	

<b>Mediana czasu trwania odpowiedzi i stabilizacji (miesiące)</b>	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
<b>Wartość p</b>	p<0,001		NZ		p=0,003	
<b>Mediana czasu do niepowodzenia leczenia (miesiące)</b>	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
<b>Wartość p</b>	p=0,0014		NZ		p<0,001	
<b>Mediana czasu przeżycia (miesiące)</b>	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
<b>Wartość p</b>	p=0,028		NZ		p=0,041	

5FU: 5-fluorouracyl

FA: kwas folinowy

NZ: nieznamienne

\* analiza populacji zgodnie z protokołem badania

Przy schemacie dawkowania raz w tygodniu częstość ciężkiej biegunki wynosiła 44,4% u pacjentów leczonych irynotekaniem w skojarzeniu z 5FU/FA i 25,6% u pacjentów leczonych samym schematem 5FU/FA. Częstość ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów <math><500/\text{mm}^3</math>) wynosiła 5,8% u pacjentów leczonych irynotekaniem w skojarzeniu z 5FU/FA i 2,4% u pacjentów leczonych samym schematem 5FU/FA.

Ponadto w grupie, u której stosowano leczenie skojarzone z irynotekaniem, mediana czasu do trwałego pogorszenia stanu czynnościowego pacjenta była znacząco większa niż w grupie leczonej samym 5FU/FA ( $p=0,046$ ).

W omawianym badaniu III fazy jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Czas do trwałego pogorszenia stanu pacjenta był konsekwentnie dłuższy w grupach otrzymujących irynotekan. Przebieg zmian w skali oceniającej ogólny stan zdrowia i jakość życia (Global Health Status/Quality of Life) był nieco lepszy w grupie otrzymującej leczenie skojarzone z irynotekaniem. Wprawdzie różnica ta nie była znamienna, pokazuje jednak, że w leczeniu skojarzonym z irynotekaniem można uzyskać skuteczność kliniczną bez zmian jakości życia.

### Leczenie skojarzone z bewacyzumabem

W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy z podwójnie ślepą próbą i aktywną kontrolą oceniano zastosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z irynotekaniem/5FU/FA, jako leczenia pierwszej linii w raku okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (badanie AVF2107g). Dołączenie bewacyzumabu do leczenia skojarzonego o składzie irynotekan/5FU/FA spowodowało statystycznie istotne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia. Korzyść kliniczną, mierzoną jako całkowity czas przeżycia, zaobserwowano we wszystkich zdefiniowanych wstępnie podgrupach pacjentów (w tym również w zależności od wieku, płci, statusu czynnościowego, lokalizacji guza pierwotnego, liczby zajętych narządów i czasu trwania przerzutów).

Tabela 12. Podsumowanie wyników oceny skuteczności w badaniu AVF2107g.

	AVF2107g	
	Ramię 1 Irynotekan/5FU/FA + Placebo	Ramię 2 Irynotekan/5FU/FA + Avastin <sup>a</sup>
Liczba pacjentów	411	402
Całkowity czas przeżycia		
Mediana czasu (miesiące)	15,6	20,3
95% przedział ufności	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Ryzyko względne <sup>b</sup>		0,660

<b>Wartość p</b>		0,00004
<b>Czas przeżycia bez progresji</b>		
<b>Mediana czasu (miesiące)</b>	6,2	10,6
<b>Ryzyko względne</b>		0,54
<b>Wartość p</b>		<0,0001
<b>Całkowity wskaźnik odpowiedzi</b>		
<b>Odsetek (%)</b>	34,8	44,8
<b>95% przedział ufności</b>	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
<b>Wartość p</b>		0,0036
<b>Czas trwania odpowiedzi</b>		
<b>Mediana czasu (miesiące)</b>	7,1	10,4
<b>25–75 percentyl (miesiące)</b>	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

a 5 mg/kg mc. co 2 tygodnie

b w stosunku do ramienia kontrolnego.

### Leczenie skojarzone z cetuksymabem

EMR 62 202-013: W tym randomizowanym badaniu u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia w tym wskazaniu, porównywano skojarzoną terapię cetuksymabem i irynotekanem plus 5-FU/FA w infuzji (n=599) do samej chemioterapii (n=599). Odsetek pacjentów z guzami bez mutacji genu KRAS w populacji pacjentów, u których możliwa była ocena genu KRAS, wynosił 64%.

:

Tabela 13. Dane dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu leczenia z cetuksymabem.

Zmienna/statystyka	Populacja ogólna		Populacja bez mutacji genu KRAS	
	Cetuksymab plus FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cetuksymab plus FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
<b>ORR</b>				
<b>% (95% CI)</b>	46,9 (42,9, 51,0)	38,7 (34,8, 42,8)	59,3 (51,6, 66,7)	43,2 (35,8, 50,9)
<b>Wartość p</b>	0,0038		0,0025	
<b>PFS</b>				
<b>Wskaźnik ryzyka (95% CI)</b>	0,85 (0,726, 0,998)		0,68 (0,501, 0,934)	
<b>Wartość p</b>	0,0479		0,0167	

FOLFIRI = irynotekan plus 5-FU/FA w infuzji

ORR = całkowity współczynnik odpowiedzi (pacjenci, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź)

PFS = czas przeżycia bez progresji

### Leczenie skojarzone z kapecytabiną

Dane z randomizowanego, kontrolowanego badania III fazy (CAIRO) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. przez 2 tygodnie w cyklach trzytygodniowych w skojarzeniu z irynotekanem, w leczeniu pierwszej linii pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami. Ośmiuset dwudziestu pacjentów zostało losowo przydzielonych do ramienia z zastosowaniem leczenia sekwencyjnego (n=410) lub do ramienia z zastosowaniem leczenia skojarzonego (n=410). Na leczenie sekwencyjne składały się: kapecytabina w pierwszej linii (1250 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez 14 dni), irynotekan w drugiej linii (350 mg/m<sup>2</sup> pc. pierwszego dnia) oraz w trzeciej linii skojarzenie kapecytabiny (1000 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) z oksaliplatyną (130 mg/m<sup>2</sup> pc. pierwszego dnia). Na leczenie skojarzone składały się: kapecytabina w pierwszej linii (1000 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) z irynotekanem (350 mg/m<sup>2</sup> pc. pierwszego dnia).

dni) w skojarzeniu z irynotekaniem (250 mg/m<sup>2</sup> pc. pierwszego dnia) (XELIRI) oraz kapecytabina w drugiej linii (1000 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z oksaliplatyną (130 mg/m<sup>2</sup> pc. pierwszego dnia). Wszystkie cykle terapeutyczne podawano w odstępach 3 tygodni. W pierwszej linii leczenia mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji według zamierzonego leczenia (ang. intent-to-treat – ITT ) wyniosła 5,8 miesiąca (95% CI 5,1 - 6,2 miesiąca) w przypadku monoterapii kapecytabiną oraz 7,8 miesiąca (95% CI 7,0 - 8,3 miesiąca) w przypadku terapii schematem XELIRI (p=0,0002).

Dane z analizy przejściowej wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania II fazy (AIO KRK0604) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 800 mg/m<sup>2</sup> pc. przez 2 tygodnie w cyklach co 3 tygodnie, w skojarzeniu z irynotekaniem i bewacyzumabem, w leczeniu pierwszej linii pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami. Stu piętnastu pacjentów przydzielono losowo do leczenia kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekaniem (XELIRI) i bewacyzumabem: kapecytabina (800 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez dwa tygodnie, a następnie

7-dniowa przerwa), irynotekan (200 mg/m<sup>2</sup> pc. w 30-minutowej infuzji pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie) oraz bewacyzumab (7,5 mg/kg mc. w 30-90-minutowej infuzji pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie); 118 pacjentów przydzielono losowo do leczenia kapecytabiną w skojarzeniu z oksaliplatyną i bewacyzumabem: kapecytabina (1000 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez dwa tygodnie, a następnie 7-dniowa przerwa), oksaliplatyna (130 mg/m<sup>2</sup> pc. jako 2-godzinna infuzja pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie) oraz bewacyzumab (7,5 mg/kg mc. w 30-90-minutowej infuzji pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie). Przeżycie wolne od progresji choroby po 6 miesiącach w populacji ITT wyniosło 80% (XELIRI plus bewacyzumab) vs. 74% (XELOX plus bewacyzumab). Całkowity współczynnik odpowiedzi (odpowiedź całkowita i częściowa) wyniósł 45% (XELOX plus bewacyzumab) vs. 47% (XELIRI plus bewacyzumab).

### Monoterapia w leczeniu drugiej linii raka jelita grubego z przerzutami

Badania kliniczne II/III fazy przeprowadzono według schematu dawkowania w odstępach trzytygodniowych u ponad 980 pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, u których wcześniejsze leczenie 5-fluorouracyłem zakończyło się niepowodzeniem. Skuteczność irynotekanu oceniano u 765 pacjentów z udokumentowaną progresją choroby w trakcie stosowania 5-fluorouracylu w chwili przyjęcia do badania.

Tabela 14. Wyniki badania leczenia II linii raka jelita z przerzutami.

	Faza III					
	Irynotekan a leczenie podtrzymujące			Irynotekan a 5FU		
	Irynotekan n=183	Leczenie podtrzymujące n=90	wartość p	Irynotekan n=127	5FU n=129	wartość p
<b>Czas przeżycia bez progresji po 6 miesiącach (%)</b>	n.d.	n.d.		33,5*	26,7	p=0,03
<b>Czas przeżycia po 12 miesiącach (%)</b>	36,2*	13,8	p=0,0001	44,8*	32,4	p=0,0351
<b>Mediana czasu przeżycia (miesiące)</b>	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

n d. nie dotyczy

\* różnica znamionna statystycznie

W badaniach II fazy przeprowadzonych u 455 pacjentów z zastosowaniem schematu dawkowania co trzy tygodnie wskaźnik przeżycia bez progresji po 6 miesiącach wynosił 30%, a mediana czasu przeżycia wynosiła 9 miesięcy. Mediana czasu do wystąpienia progresji wynosiła 18 miesięcy.

Ponadto przeprowadzono nieporównawcze badania II fazy z udziałem 304 pacjentów leczonych według schematu dawkowania raz w tygodniu dawką 125 mg/m<sup>2</sup> pc., podawaną w 90-minutowej infuzji dożylniej przez 4 kolejne tygodnie, po których następowały 2 tygodnie przerwy. W badaniach tych mediana czasu do wystąpienia progresji wynosiła 17 tygodni, a mediana czasu przeżycia wynosiła 10 miesięcy. W grupie 193 pacjentów leczonych według cotygodniowego schematu dawkowania, z dawką początkową 125 mg/m<sup>2</sup> pc., profil bezpieczeństwa był porównywalny do schematu dawkowania co trzy tygodnie. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych wodnistych stolców wynosiła 11 dni.

### Leczenie skojarzone z cetuksymabem po niepowodzeniu terapii cytotoksycznej z irynotekaniem

Skuteczność leczenia skojarzonego cetuksymabem z irynotekaniem oceniano w dwóch badaniach klinicznych. Leczenie skojarzone zastosowano ogółem u 356 pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami wykazującym ekspresję EGFR, u których stwierdzono ostatnio niepowodzenie cytotoksycznej chemioterapii z irynotekaniem i których sprawność oceniono na minimum 60 punktów w skali Karnofsky'ego (przy czym u większości pacjentów tej grupy wynik był ≥80).

EMR 62 202-007: w tym randomizowanym badaniu porównywano leczenie skojarzone cetuksymabem z irynotekaniem (218 pacjentów) do cetuksymabu stosowanego w monoterapii (111 pacjentów).

IMCL CP02-9923: w otwartym badaniu z pojedynczym ramieniem oceniano leczenie skojarzone u 138 pacjentów.

Tabela 15. Podsumowanie badań leczenia skojarzonego z cetuksymabem po niepowodzeniu terapii cytotoksycznej z irynotekaniem.

Badanie	N	ORR		DCR		PFS (miesiące)		OS (miesiące)	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Mediana	95% CI	Mediana	95% CI
<b>Cetuksymab+irynotekan</b>									
<b>EMR 62 202-007</b>	218	50 (22,9)	17,5, 29,1	121 (55,5)	48,6, 62,2	4,1	2,8, 4,3	8,6	7,6, 9,6
<b>IMCLCP02-9923</b>	138	21 (15,2)	9,7, 22,3	84 (60,9)	52,2, 69,1	2,9	2,6, 4,1	8,4	7,2, 10,3
<b>Cetuksymab</b>									
<b>EMR 62 202-007</b>	111	12 (10,8)	5,7, 18,1	36 (32,4)	23,9, 42,0	1,5	1,4, 2,0	6,9	5,6, 9,1

CI = przedział ufności,

DCR = odsetek kontroli choroby: pacjenci wykazujący pełną lub częściową odpowiedź, lub stabilizację przebiegu choroby przez co najmniej 6 tygodni,

ORR = całkowity współczynnik odpowiedzi (pacjenci, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź),

OS = całkowity czas przeżycia,

PFS = czas przeżycia bez progresji

Skuteczność leczenia skojarzonego z zastosowaniem cetuksymabu z irynotekaniem była większa niż cetuksymabu stosowanego w monoterapii w odniesieniu do takich parametrów oceny, jak ORR (całkowity współczynnik odpowiedzi), DCR (odsetek kontroli choroby) i PFS (czas przeżycia bez progresji). W randomizowanym badaniu nie wykazano wpływu na przeżycie całkowite (wskaźnik ryzyka 0,91, p=0,48).

(Źródło: ChPL - Irinotecan Ebewe, URPL)

### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy irynotekanu stosowanego w leczeniu nowotworu złośliwego jądra (ICD10: C62) oraz wtórnego nowotworu złośliwego wątroby (C78.7).

Źródło: korespondencja MZ

#### 2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Leczenie zaawansowanego stadium raka okrężnicy i odbytnicy: w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio chemioterapii; w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia 5-fluorouracylem. W skojarzeniu z cetuksymabem u pacjentów chorych na przerzutach raka okrężnicy lub odbytnicy z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) po niepowodzeniu terapii zawierającej irynotekan. W skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z przerzutami raka okrężnicy lub odbytnicy. W ramach badań klinicznych w chemioterapii raka żołądka, raka trzustki.

(Źródło: Podlewski 2011)

#### 2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Irynotekan we wskazaniach ICD-10 C62 lub C78.7 nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTM.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/> (data dostępu 1.10.2013 r.)

#### 2.3.2. Komparatory

Konsultant krajowy prof. Maciej Krzakowski w przypadku TC zauważa, że irynotekan nie jest rekomendowany w CTH, podaje natomiast, że w I linii leczenia stosuje się bleomycynę, etopozyd, cisplatynę i ifosfamid, natomiast w kolejnych liniach leczenia - wymienione wyżej leki oraz winblastyna, paklitaksel, gemcytabina i oksaliplatyna. Z kolei w przypadku C78.7 ekspert zauważa, **że irynotekan może być składnikiem leczenia i możliwe jest stosowanie różnych schematów leczenia o porównywalnej wartości w zależności od rodzaju pierwotnego nowotworu:**

- rak jelita grubego - fluorouracyl z folinianem, kapecytabina, irynotekan, oksaliplatyna w różnych schematach;
- rak żołądka - fluorouracyl z folinianem, kapecytabina, cisplatyna, doksorubicyna, docetaksel, irynotekan, oksaliplatyna w różnych schematach;
- rak trzustki - fluorouracyl z folinianem, kapecytabina, irynotekan, oksaliplatyna, gemcytabina w różnych schematach;
- rak płuca - cisplatyna, karboplatyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, ifosfamid, winkrystyna, winorelbina, gemcytabina, paklitaksel, docetaksel,
- pemetreksed w różnych schematach.

**co jednocześnie uniemożliwia wskazanie technologii mogących ulec zastąpieniu.**

Technologie obecnie stosowane w Polsce ekspert [REDAKTOWANE] w przypadku nowotworu złośliwego jądra wymienia schematy wielolekowe zawierające skojarzenie leków: bleomycyna, cisplatyna, karboplatyna, etopozyd, winblastyna, ifosfamid, paklitaksel, oksaliplatyna, gemcytabina. W przypadku leczenia C78.7 schematowe leczenie jest wskazane u chorych z przerzutami pierwotnie nieresekcyjnymi: oksaliplatyna, fluorouracyl z folinianem wapnia, irynotekan. Ponadto, krioblacja i termoablacja i leczenie chirurgiczne. Do terapii mogących zastąpić wnioskowaną technologię: we wskazaniu C62 schematy zawierające oksaliplatynę, gemcytabinę, paklitaksel w różnych skojarzeniach, we wskazaniu C78.7: schemat oksaliplatyna, fluorouracyl z folinianem wapnia.

Za najskuteczniejsze technologie ekspert wskazuje w przypadku C62: pierwsza linia leczenia – cisplatyna, etopozyd, bleomycynę; nawroty choroby – cisplatyna, ifosfamid, etopozyd lub paklitaksel lub winblastyna; w leczeniu chorych z opornością na cisplatynę gemcytabina, oksaliplatyna, paklitaksel w różnych skojarzeniach. Odnośnie wskazania C78.7 w leczeniu okołoperacyjnym potencjalnie resekcyjnych

przerzutów do wątroby w przebiegu raka jelita grubego zalecany jest schemat oksaliplatyna, fluorouracyl z modulacją folinianem wapnia. – Zalecenia Postępowania Diagnostyczno Terapeutycznego – 2013 (str 172-178). Rekomendowane terapie zostały określone na podstawie literatury: Zalecenia postępowania Diagnostyczno Terapeutycznego 2013 str 172-178; Advanced colorectal cancer. ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. Annals of Oncology 21 (Suppl. 5) v93-v97, 2010; Aprile I wsp. Evidence appraisal of the upfront treatment for unresectable metastatic colorectal cancer patients. World J Gastroenterol. 2013 (46):8474-8488.

### *2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną*

Wnioskowane wskazania: nowotwór jądra oraz wtórne nowotwory złośliwe wątroby nie były przedmiotem oceny AOTM. Odnaleziono jednak treść stanowiska Rady Konsultacyjnej nr: 8/3/2010 z dnia 1 lutego 2010 w sprawie leczenia przerzutowego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, gdzie przedstawiono podstawowy standard kliniczny w oparciu o chemioterapię z wykorzystaniem: fluorouracylu folinianu wapnia w połączeniu z irynotekaniem lub oksaliplatyną.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/> (data dostępu: 3.01.2014 r.)

### 3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do 11 ekspertów. Do momentu zakończenia prac na raporcie otrzymano odpowiedź od 1 eksperta – konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej.

Tabela 16. Opinia prof. Macieja Krzakowskiego w sprawie finansowania irynotekanu we wskazaniach: nowotwór złośliwy jądra, oraz wtórny nowotwór złośliwy wątroby.

wskazanie	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<b>C62 nowotwór złośliwy jądra</b>	<u>Nie dotyczy - finansowanie irynotekanu w przedmiotowym wskazaniu nie jest uzasadnione.</u>	Finansowanie stosowania irynotekanu w ramach chemioterapii nowotworów jądra nie jest uzasadnione, <u>ponieważ nie opublikowano wyników prospektywnych badań z udziałem odpowiedniej liczby chorych w przedmiotowy wskazaniu.</u>	Finansowanie irynotekanu w przedmiotowym wskazaniu nie jest uzasadnione.
<b>C78.7 wtórny nowotwór złośliwy wątroby</b>	<u>Finansowanie irynotekanu stosowanego w ramach chemioterapii chorych z przerzutami (wtórne nowotwory) innych nowotworów w wątrobie jest uzasadnione.</u> Przerzuty w wątrobie powstają najczęściej w przypadku raka jelita grubego, raka trzustki, raka żołądka, raka piersi, raka płuca i czerniaka. W większości wymienionych nowotworów pierwotnych (rak jelita grubego, rak trzustki, rak żołądka, rak płuca) irynotekan wykazuje znaczącą aktywność przeciwnowotworową i powinien być stosowany w przypadku stwierdzenia obecności przerzutów w wątrobie.	Nie dotyczy - finansowanie irynotekanu w przedmiotowym wskazaniu jest uzasadnione.	Finansowanie irynotekanu w przedmiotowym wskazaniu jest uzasadnione (przerzuty w wątrobie raka jelita grubego, raka trzustki, raka żołądka, raka płuca).

Tabela 17. Opinia ██████████ w sprawie finansowania irynotekanu we wskazaniach: nowotwór złośliwy jądra, oraz wtórny nowotwór złośliwy wątroby.

wskazanie	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<b>C62 nowotwór złośliwy jądra</b>	<u>Nie dotyczy - finansowanie irynotekanu w przedmiotowym wskazaniu nie jest uzasadnione.</u>	Finansowanie irynotekanu stosowanego w ramach chemioterapii nowotworu złośliwego jądra nie jest uzasadnione – brak przekonujących dowodów naukowych na uzasadnienie finansowania w wymienionym wskazaniu.	Finansowanie irynotekanu stosowanego w ramach chemioterapii nowotworu złośliwego jądra nie jest uzasadnione – dotychczas nie przedstawiono wyników prospektywnych badań z losowym doбором chorych lub grupą kontrolną, które potwierdziły by wartość wymienionego postępowania. Dane dotyczące stosowania irynotekanu pochodzą z kilku badań II fazy obejmujących grupy kilkunastu, bez losowego doboru chorych i bez porównania z grupą kontrolną.
<b>C78.7 wtórny nowotwór złośliwy wątroby</b>	Finansowanie irynotekanu jest uzasadnione w części przypadków wtórnego nowotworu złośliwego wątroby – leczenie przedoperacyjne przerzutów do wątroby raka jelita grubego i leczenie przerzutów do wątroby w przebiegu nowotworu układu pokarmowego zgodnie ze współistniejącymi wskazaniami ICD10 dla substancji czynnej irinotecanum.	Nie dotyczy - finansowanie irynotekanu w przedmiotowym wskazaniu jest uzasadnione.	Finansowanie irynotekanu jest uzasadnione w leczeniu przedoperacyjnym potencjalnie resekcyjnych przerzutów do wątroby w przebiegu raka jelita grubego. W porównaniu ze schematem dwulekowym zastosowanie irynotekanu z oksaliplatyną i fluorouracylem z biochemiczną modulacją



			folinianem wapnia (schemat FOLFOXIRI) zwiększa odsetek obiektywnych odpowiedzi i jest uzasadnione w wyselekcjonowanej grupie chorych (w dobrym stanie sprawności z zachowaną wydolnością narządów, bez istotnych chorób współistniejących), u których zmniejszenie przerzutu do wątroby może poprawić jego resekcyjność.
--	--	--	--

## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 16 grudnia 2013 r. analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwania na stronach agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia z użyciem słów kluczowych: *irinotecan*, *testicular cancer*, *secondary liver cancer*, *liver metastases*. Nie odnaleziono rekomendacji poświęconych wyłącznie leczeniu wtórnych nowotworów złośliwych wątroby, odnaleziono rekomendacje dotyczącą zmian pierwotnych, które często w zaawansowanym stadium choroby dają przerzuty do wątroby. Odnaleziono rekomendacje dot. zmian przerzutowych do wątroby w publikacjach poświęconych leczeniu raka jelita grubego, raka żołądka oraz raka trzustki – łącznie 11 rekomendacji klinicznych.

#### **C62**

**Żadna z odnalezionych rekomendacji dotycząca opieki nad pacjentem z TC (PTOK 2013, ESMO 2013, NCCN 2014, NCI 2012, AMA 2008, polskie „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 r”) nie zaleca stosowaniu irynotekanu w złośliwym nowotworze jądra.**

#### **C78.7**

Rekomendacje dot. leczenia wtórnych nowotworów wątroby częściowo zostały omówione w sekcji poświęconej problemowi zdrowotnemu zredagowanemu w oparciu o aktualną literaturę. Szereg rekomendacji nie dotyczy nowotworów wtórnych wątroby per se, ale zmian pierwotnych będących źródłem zmiany przerzutowej. Do grupy nowotworów pierwotnych zgodnie z opisem problemu zdrowotnego zaliczane najczęściej są: rak jelita grubego i odbytnicy, rak żołądka i rak trzustki.

#### **Korzeniowski (2000)**

Leczenie nowotworów przewodu pokarmowego zawarte w wytycznych oraz przeglądach portalu Medycyna Praktyczna.

Metodyka nie została opisana, rekomendacje mają charakter przeglądu literatury.

Nowotwory przewodu pokarmowego:

W innym badaniu fazy III porównano skuteczność 3 schematów chemioterapii u chorych na rozsianego raka jelita grubego: w grupie kontrolnej (231 chorych) stosowano standardową chemioterapię 5FU/LV, a w dwóch grupach eksperymentalnych (po 226 chorych) - chemioterapię 5FU/LV + irynotecan lub sam irynotecan. Głównym punktem końcowym było przeżycie bez progresji, które okazało się istotnie dłuższe w grupie leczonej 3 lekami (7 mies.) w porównaniu z pozostałymi grupami (4,3 i 4,2 mies.,  $p = 0,004$ ). Stwierdzono również istotny wzrost odsetka odpowiedzi (50% vs 28% i 29%,  $p < 0,001$ ) oraz poprawę mediany przeżycia całkowitego (14,8 mies. vs 12,6 mies. vs 12,0 mies.,  $p = 0,04$ ). Porównanie toksyczności leczenia i jakości życia nie wykazało różnic pomiędzy grupami. (Saltz et al. , 2000)

Ponadto, rekomendacje dot. leczenia z zastosowaniem irynotekanu zostały ujęte w opisie problemu zdrowotnego na podstawie PTOK 2013.

## Prescrire (2010)

Standardową terapią w leczeniu przerzutowej formy nowotworu złośliwego jelita grubego są fluorouracyl (w połączeniu z kwasem folinowym –leukoworyną), oksaliplatyna i irynotekan. Początkowa terapia wielolekowa w przypadku gdy zmiany przerzutowe są na granicy możliwości przeprowadzenia resekcji. W przypadku gdy przerzuty są nieoperacyjne i możliwe jest, że chemioterapia nie przyniesie pożądanego zmniejszenia masy guza, rekomendowana jest monoterapia fluorouracyłem (+kwas folinowy) lub kapecytabiną.

## Hind i wsp. (2008) – Raport HTA – NHS (UK)

Raport HTA: wykorzystanie irynotekanu, oksaliplatyny i raltirexedu w leczeniu zaawansowanej formy nowotworu złośliwego jelita grubego.

Raport zawiera analizę w oparciu o 17 wyselekcjonowanych badań o zróżnicowanej metodologicznie, jakości. Autorzy raportu wnioskują zastosowanie irynotekanu w leczeniu pierwszej linii w porównaniu z 5-FU poprawia całkowite przeżycie o ok 2-4 mcy ( $P=0,0007$ ) oraz przeżycie bez nawrotu o ok 2-3 mce ( $p<0,00001$ ) oraz częstość odpowiedzi na leczenie ( $p<0,001$ ).

Irynotekan charakteryzuje inny profil toksyczności, oraz brak wpływu na poprawę, jakości życia. Niemniej, zastosowanie irynotekanu w terapii drugorzędowej w porównaniu do terapii 5-FU poprawia całkowite przeżycie o ok 2 miesiące ( $p=0,035$ ), przeżycie bez nawrotu o jeden miesiąc ( $P=0,03$ ), częściowo usprawnia odpowiedź kliniczną, jednak ze zwiększoną toksycznością bez wpływu na poprawę jakości życia. W porównaniu z najlepszą dostępną opieką wspomagającą w leczeniu drugiej linii Irynotekan poprawia całkowite przeżycie o 2 miesiące ( $P=0,0001$ ), ze zróżnicowaną toksycznością bez wpływu, na jakość życia. Terapia zawierająca oksaliplatynę w terapii drugiej linii wraz z 5-FU z marginalną statystycznie istotnością poprawia przeżycia ( $P=0,07$ ); jednak ze statystycznie istotną poprawą odpowiedzi na leczenie ( $p<0,0001$ ) oraz wyraźniejszym efektem toksyczności. Nie ma wpływu także na jakość życia. Schemat terapeutyczny z zaordynowanymi przerwami podawania leku nie wyróżnia się pogorszoną skutecznością, jednak zmniejszoną toksycznością. Oksaliplatyna wraz z 5-FU w drugiej linii leczenia nie wpływa istotnie na całkowite przeżycie ( $p<0,07$ ), poprawia natomiast przeżycie bez progresji choroby o 2,1 miesiąca,  $P=0,0001$ , o 8,9% poprawę odpowiedzi na leczenie ( $p<0,0001$ ), wzmożoną toksyczność bez poprawy jakości życia. Nie zaobserwowano poprawy całkowitego przeżycia oraz przeżycia bez progresji pomiędzy terapią pierwszej linii z irynotekaniem a z oksaliplatyną, za wyjątkiem kiedy 5-FU został podany w bolusie, wówczas podanie oksaliplatyny wpływa pozytywnie na: całkowite przeżycie ( $P=0,032$ ), odpowiedź na leczenie ( $P=0,032$ ), jednak bez wpływu na przeżycie bez progresji ( $P=0,169$ ). Schematy terapeutyczne charakteryzuje zróżnicowana toksyczność oraz brak wpływu na poprawę jakości życia.

Raltitrexed w porównaniu do 5-FU nie poprawia całkowitego przeżycia, przeżycia bez progresji choroby, odpowiedzi klinicznej. Jednak zaobserwowano wzrost częstości występowania wymiotów oraz mdłości, natomiast spadek występowania biegunki oraz zapalenia błon śluzowych, bez wpływu na poprawę jakości życia. Terapia w oparciu o Raltitrexed została przerwana w dwóch na cztery rozpatrywane badania ze względu na gwałtowny wzrost liczby zgonów. Schemat podania irynotekanu poprzedzonego podaniem 5-FU została oceniona za najmniej efektywną w porównaniu do wszystkich innych rozpatrywanych schematów. Schemat podania irynotekanu przed 5-FU poprawia całkowite przeżycie oraz przeżycie bez progresji choroby, jednak autorzy zwracają uwagę na przeszacowanie całkowitego przeżycia ze względu na dodatkowe, dalsze terapie nieuwzględnione w analizie. Terapia łączona (łączona z oksaliplatyną lub łączona z irynotekaniem w celu zmniejszenia zmiany przerzutowej i doprowadzenia do stanu resekcyjności) daje najlepsze parametry dot. przeżycia (całkowite, bez progresji choroby), niemniej nie dokonano porównania z innymi schematami terapeutycznymi. W jednym tylko badaniu z oceną trzech innych terapii osiągnięto maksymalny czas przeżycia rzędu 20 miesięcy, innym z użyciem dwóch schematów terapeutycznych mediana przeżycia wynosiła 16,2 miesięcy. W przypadku stosowania irynotekanu bądź oksaliplatyny w celu osiągnięcia stanu resekcyjności zmiany nowotworowej współczynnik odpowiedzi na leczenie wynosił 50%. Częstość wykonywania resekcji wynosiła od 9 do 35% przy stosowaniu irynotekanu, a w przypadku stosowania oksaliplatyny od 7 do 51%. W jednym odnalezionym badaniu porównującym obydwa schematy terapeutyczne terapia z oksaliplatyną pozwoliła na przeprowadzenie więcej interwencji chirurgicznych ( $p=0,02$ ). Pięcioletnie przeżycie było zaobserwowane u 5-26% pacjentów, a przeżycie bez nawrotu od 3 do 11%. Stosowanie 5-FU wyłącznie lub w terapii wielolekowej było mniej toksyczne przy podaniu infuzyjnym.

Zastosowane modele ekonomiczne nie są w pełni spolegliwe, ze względu na możliwość zafałszowania poprzez zastosowanie równorzędnie kilku innych terapii w schemacie leczenia. Dlatego też nie jest możliwe

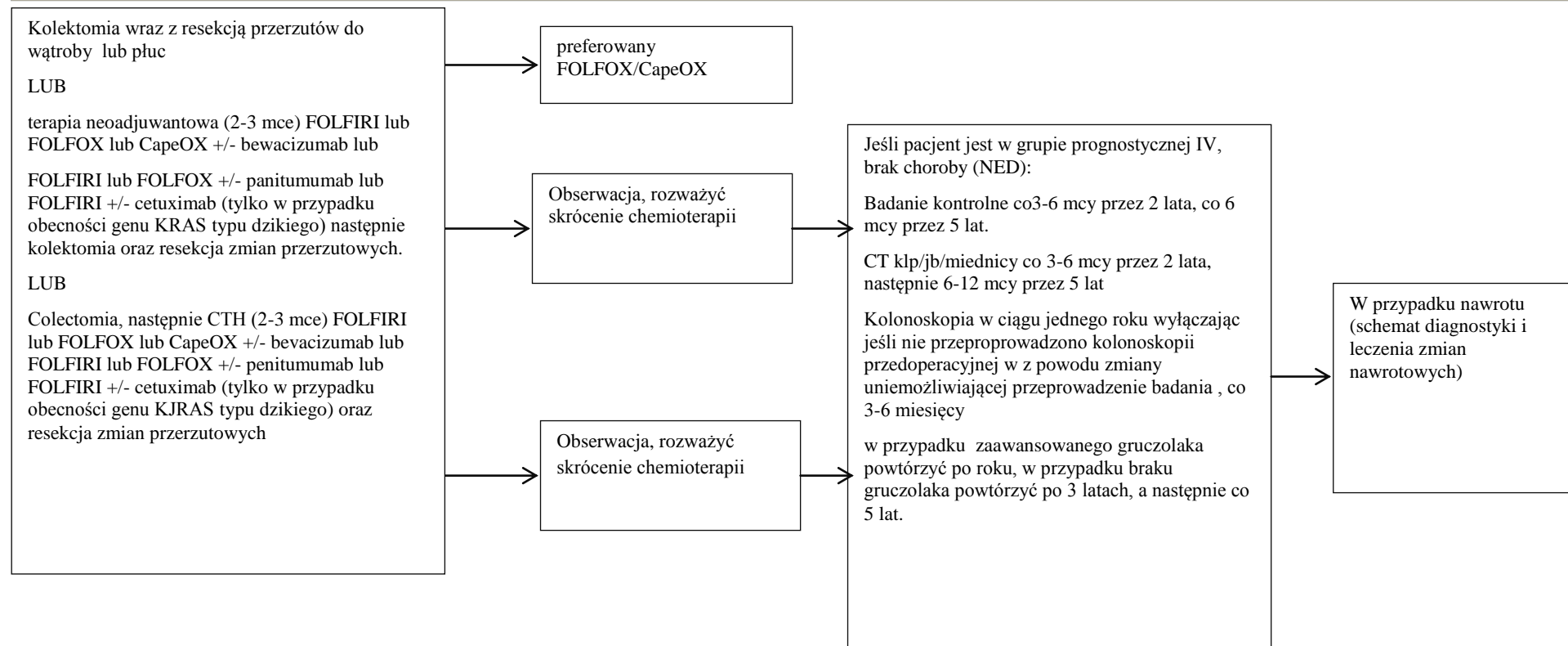
przypisanie oszacowanych danych wyłącznie schematom terapeutycznym w przedmiotowej analizie. Wykorzystując dane z dwóch badań skupiających się na planowaniu schematu terapeutycznego oraz niezależnej oceny ekonomicznej na podstawie sześciu badań, dokonano porównania ze schematem opartym na stosowaniu irynotekanu poprzedzonego podaniem 5-FU (standardowa procedura terapeutyczna NHS). Podanie irynotekanu poprzedzonego 5-FU generuje koszt 13.174 GBP o zaoszczędzony rok życia (LYG) i 10.338 GBP rok życia skorygowany jakością (QUALY). Schemat z wykorzystaniem irynotekanu a następnie innej chemioterapii drugiej linii kosztował 12.418GBP na LYG i 13.630 GBP na QUALY. Terapia z oksaliplatyną poprzedzoną podaniem 5-FU została oszacowana na 22.786 GBP na LYG oraz 31.556 GBP na QUALY. Koszt leczenia oksaliplatyną a następnie chemioterapią drugiej linii został oszacowany na 43.531 GBP na LYG oraz 67.662 GBP na QUALY. Szacunki powinny być jednak interpretowane z rezerwą ze względu na brak w analizie terapii ratujących życie. Terapia z wykorzystaniem irynotekanu a następnie oksaliplatyny została oszacowana na 12.761 GBP na LYG oraz 16.663 GBP na QUALY. Podanie oksaliplatyny a następnie irynotekanu zostało oszacowane na kwotę 16.667 GBP na LYG oraz 21.845 GBP na QUALY. Przeprowadzona analiza ekonomiczna nasuwa wniosek, że zastosowanie irynotekanu oraz oksaliplatyny charakteryzuje się zwiększoną efektywnością oraz opłacalnością. Należy jednak wziąć pod uwagę różnice w analizowanych populacjach pacjentów, protokołów schematów terapeutycznych oraz w dostarczaniu usług terapeutycznych w celu oceny całkowitej przeżywalności pacjentów. Autorzy raportu konkludują, że zastosowanie przedmiotowych terapii jest skuteczne klinicznie oraz opłacalne.

### **NCCN 2013**

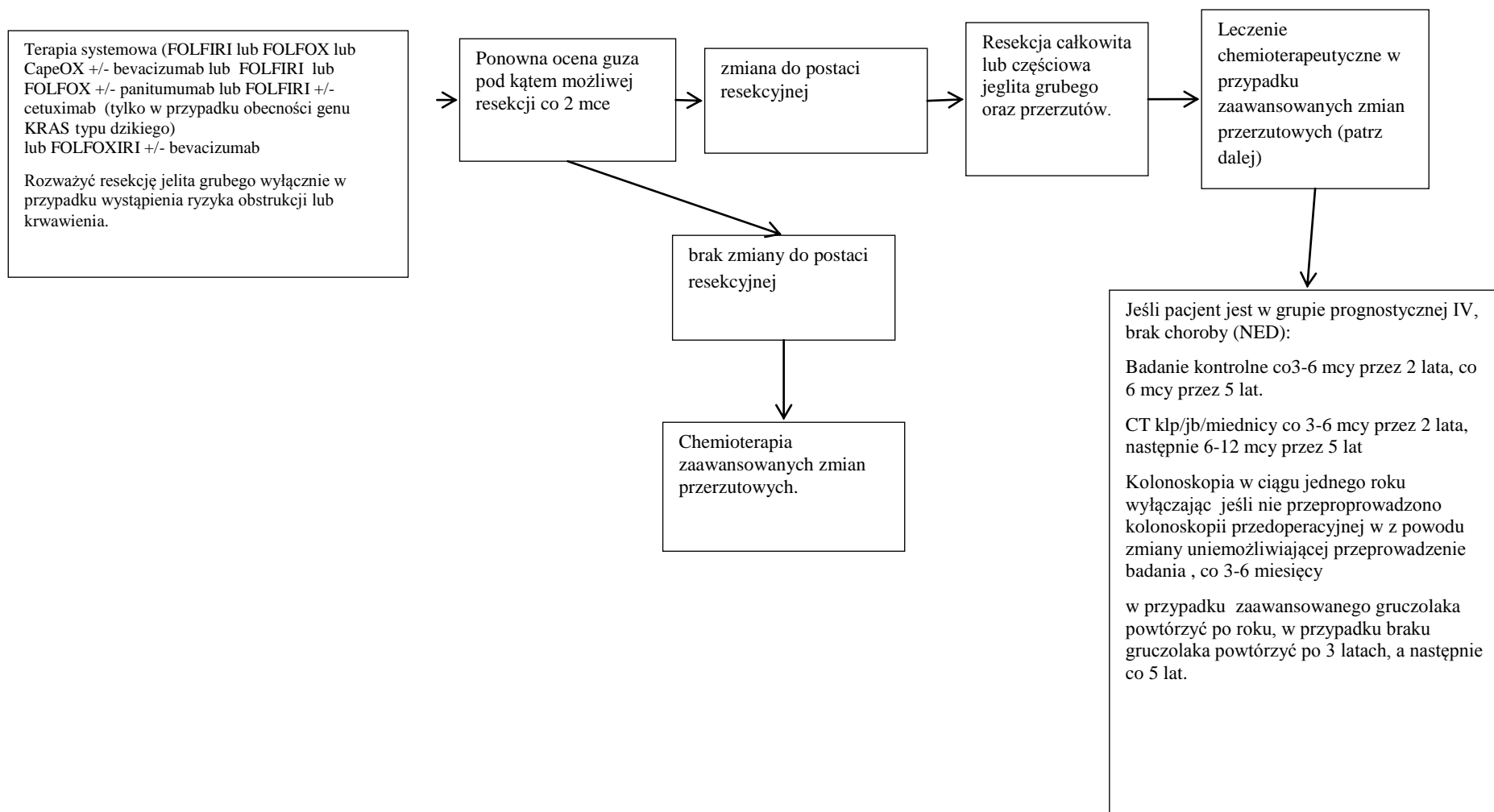
National Comprehensive Cancer Network — Clinical Practice Guidelines in Oncology - Colon Cancer

Rekomendacje kliniczne leczenia nowotworów złośliwych jelita grubego. Publikacja odnosi się także do zmian przerzutowych do wątroby.

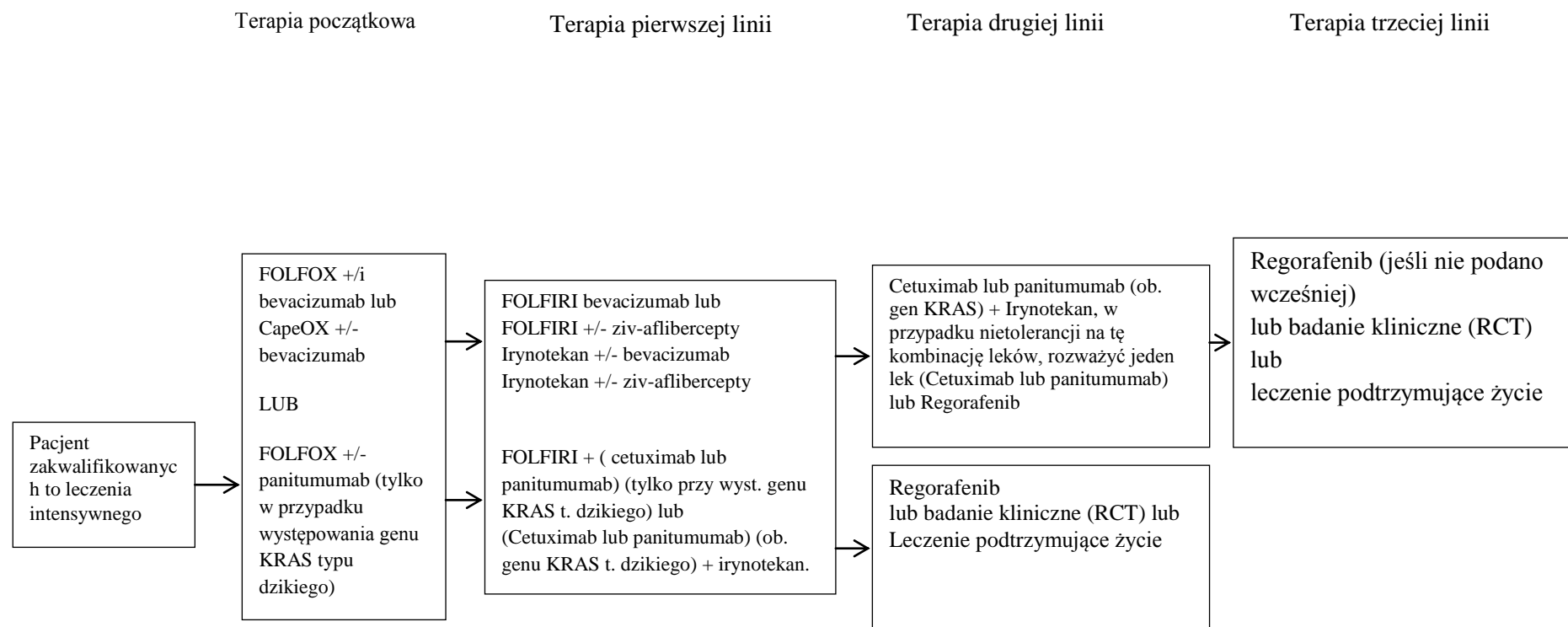
**Leczenie zaawansowanej formy raka jelita grubego z przerzutami (na następnej stronie):**



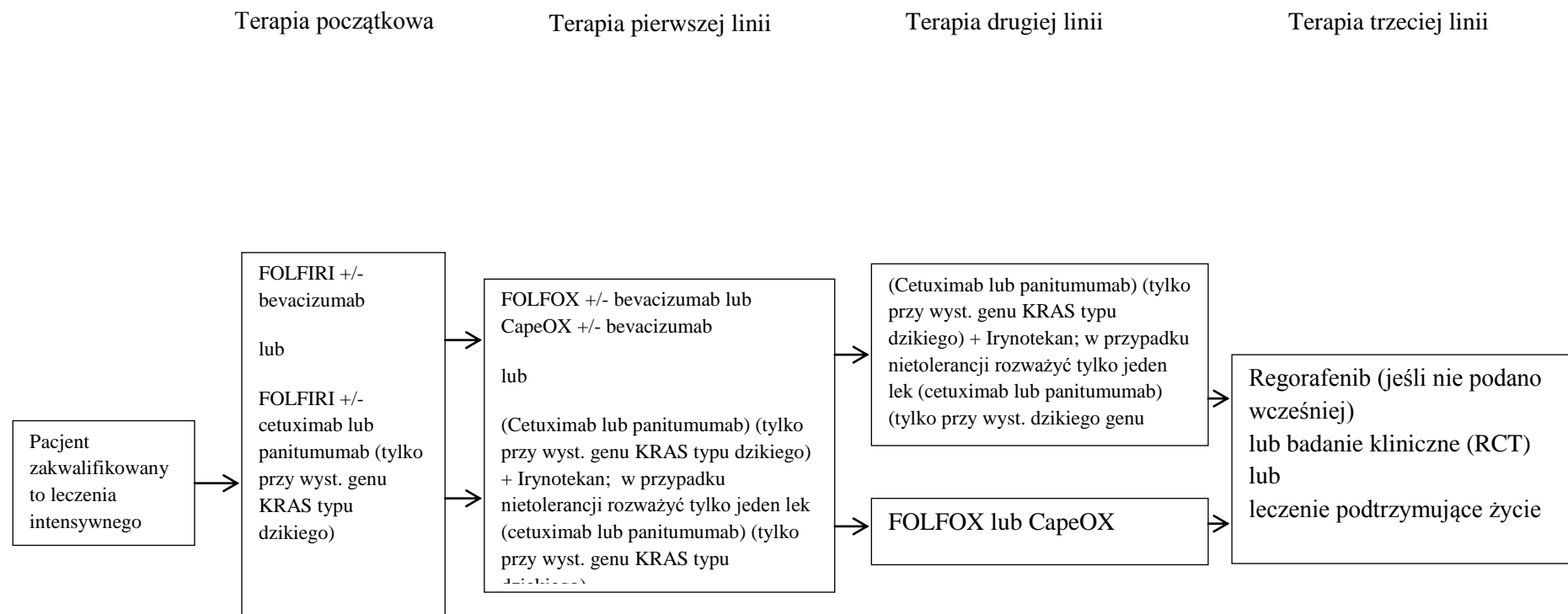
## Leczenie zmian przerzutowych nieresekcyjnych do wątroby i/lub płuc



Chemioterapia zaawansowanych zmian przerzutowych:

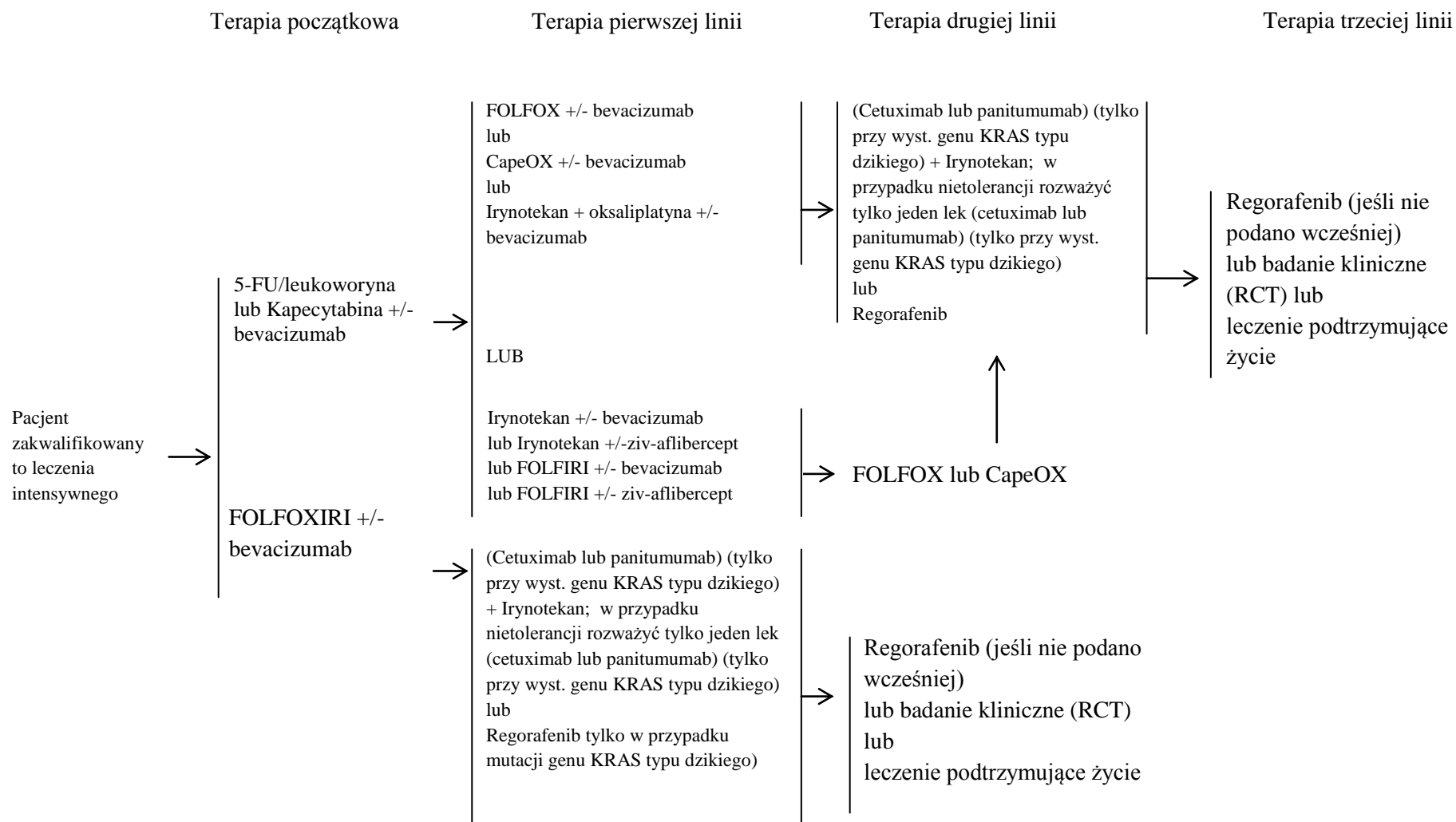


Chemioterapia zaawansowanych zmian przerzutowych:





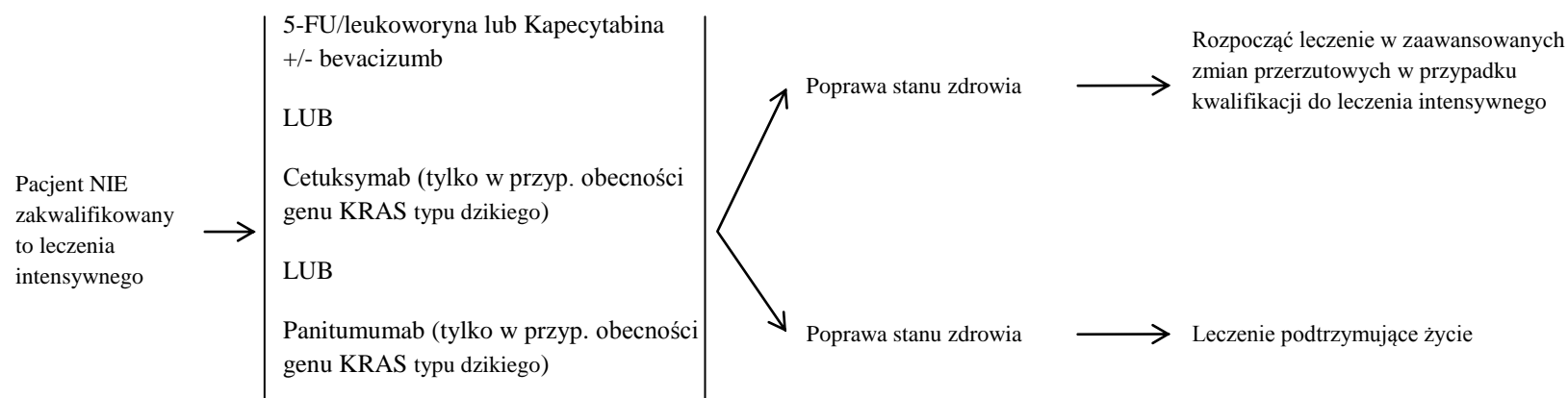
Chemioterapia zaawansowanych zmian przerzutowych:



Chemioterapia zaawansowanych zmian przerzutowych:

Terapia początkowa

Terapia pierwszej linii



### **Schematy Terapeutyczne:**

#### **FOLFOX:**

mFOLFOX6

Oxaliplatyna 85mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 2h, dzień 1

Leukoworyna 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 2 h, dzień 1

5-FU (pięćiofluorouracyl) 400 mg/m<sup>2</sup> w bolusie 1. dnia, następnie 1200 mg/m<sup>2</sup> przez 2 dni (łącznie 2400 mg/m<sup>2</sup> w ciągu 46-48h) i.v. podanie infuzyjne

Powtarzać co 2 tygodnie

#### **mFOLFLOX 6 + Bevacizumab**

Oxaliplatyna 85mg/m<sup>2</sup> i.v. poprzez 2h , dzień 1

Leukoworyna 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 2h , dzień 1

5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. w bolusie 1. dnia, następnie 1200 mg/m<sup>2</sup> przez 2 dni (łącznie 2400 mg/m<sup>2</sup> w ciągu 46-48h) i.v. w ciągłej infuzji

Bevacizumab 5mg/kg i.v. 1 dzień

Powtarzać co 2 tygodnie.

#### **mFOLFOX 6 + Panitumumab**

Oksaliplatyna 85 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 2h, dzień 1

Leukoworyna 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 2h , dzień 1

5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. w bolusie 1. dnia, następnie 1200 mg/m<sup>2</sup> przez 2 dni (łącznie 2400 mg/m<sup>2</sup> w ciągu 46-48h) i.v. w ciągłej infuzji

Panitumumab 6 mg/kg i.v. przez 60 min , dzień 1

Powtarzać co 2 tygodnie.

#### **CapeOX**

Oksaliplatyna 130 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 2h, dzień 1

Kapecytabina 850-1000 mg/m<sup>2</sup> dwa razy dziennie p.o. przez 14 dni

Powtarzać co 3 tygodnie

#### **CapeOX + Bevacizumab**

Oksaliplatyna 130 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 2h, dzień 1

Kapecytabina 850-1000 mg/m<sup>2</sup> dwa razy dziennie p.o. przez 14 dni

Bevacizumab 7,5 mg/kg i.v., dzień 1

Powtarzać co 3 tygodnie

#### **FOLFIRI**

Irynotekan 180 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 30-90 min , dzień 1

Leukoworyna 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. podawana w takim samym czasie jak Irynotekan

5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. w bolusie, dzień 1, następnie 1200 mg/m<sup>2</sup>/dz. przez 2 dni (łącznie 2400 mg/m<sup>2</sup> przez 46-48h) ciągła infuzja

Powtarzać co 2 tygodnie

#### **FOLFIRI + Bevacizumab**

Irynotekan 180 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 30-90 min , dzień 1

Leukoworyna 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. podawana w takim samym czasie jak Irynotekan

5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. w bolusie, dzień 1, następnie 1200 mg/m<sup>2</sup>/dz. przez 2 dni (łącznie 2400 mg/m<sup>2</sup> przez 46-48h) ciągła infuzja

Bevacizumab 5mg/kg i.v. , dzień 1

Powtarzać co 2 tygodnie

#### **FOLFIRI + Cetuximab**

Irynotekan 180 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 30-90 min , dzień 1

Leukoworyna 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. podawana w takim samym czasie jak Irynotekan

5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. w bolusie, dzień 1, następnie 1200 mg/m<sup>2</sup>/dz. przez 2 dni (łącznie 2400 mg/m<sup>2</sup> przez 46-48h) ciągła infuzja

Powtarzać co 2 tygodnie

Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 2 h, pierwsze podanie, następnie 250 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 60 min co tydzień lub Cetuximab 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 2h, dzień 1, co 2 tygodnie.

#### **FOIFIRI + Panitumumab**

Irynotekan 180 mg/m<sup>2</sup> i.v. Przez 30-90 min., dzień 1

Leukoworyna 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. podawana w takim samym czasie jak Irynotekan

5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. w bolusie, dzień 1, następnie 1200 mg/m<sup>2</sup>/dz. przez 2 dni (łącznie 2400 mg/m<sup>2</sup> przez 46-48h) ciągła infuzja

Panitumumab 6mg/kg i.v. przez 60 min, dzień 1

Powtarzać co 2 tygodnie

#### **FOLFIRI + ziv-aflibercept**

Irynotekan 180 mg/m<sup>2</sup> i.v. Przez 30-90 min., dzień 1

Leukoworyna 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. podawana w takim samym czasie jak Irynotekan

5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. w bolusie, dzień 1, następnie 1200 mg/m<sup>2</sup>/dz. przez 2 dni (łącznie 2400 mg/m<sup>2</sup> przez 46-48h) ciągła infuzja

Ziv-aflibercept 4 mg/kg i.v.

Powtarzać co 2 tygodnie

#### **Kapecytabina**

850-1250 mg/m<sup>2</sup> p.o. Dwa razy dziennie, dni 1-14

Powtarzać co 3 tyg.

#### **Kapecytabina + Bevacizumab**

850-1250 mg/m<sup>2</sup> p.o. Dwa razy dziennie, dni 1-14

Bevacizumab 7,7 mg/kg i.v., dzień 1

Powtarzać co 3 tyg.

### **Bolus lub infuzyjnie 5-FU/Leukoworyna (LV)**

Schemat Roswell Park

Leukoworyna 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 2h, dni 1, 8, 15, 22, 29, 36

5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. bolus 1 godzinę po rozpoczęciu podawania leukoworyny, dni 1, 8, 15, 22, 29, 36

Powtarzać co 8 tygodni

### **Uproszczony dwutygodniowa infuzja 5-FU/LV (sLV5FU2)**

Leukoworyna 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. Przez 2h, 1 dzień

Następnie 5-FU bolus 400 mg/m<sup>2</sup> następnie 1200 mg/m<sup>2</sup>/dz. Przez 2 dni (łącznie 2400 mg/m<sup>2</sup> przez 46-48h) ciągła infuzja

Powtarzać co 2 tyg.

### **Terapia tygodniowa**

Leukoworyna 20 mg/m<sup>2</sup> i.v. Przez 2h, 1 dzień, 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. W bolusie 1 godzinę po rozpoczęciu podawania LV. Powtarzać co tydzień.

5-FU 2600 mg/m<sup>2</sup> przez 24h infuzję + LV 500 mg/m<sup>2</sup>

Powtarzać co tydzień

### **IROX**

Oksaliplatyna 85 mg/m<sup>2</sup> i.v. Przez 2h , następnie Irynotekan 200 mg/m<sup>2</sup> przez 30-90 min co 3 tyg.

### **FOLFOXIRI**

Irynotekan 165 mg/m<sup>2</sup> i.v., dzień 1,

Oksalipaltyna 85 mg/m<sup>2</sup>, dzień 1 ,

Leukoworyna 400 mg/m<sup>2</sup> , dzień 1,

Fluorouracyl 1600 mg/m<sup>2</sup>/dz przez 2 dni (łącznie 3200 mg/m<sup>2</sup> w ciągu 48h) ciągła infuzja począwszy od 1 dnia,

Powtarzać co 2 tyg.

+/- Bevacizumab 5 mg/kg, i.v., 1 dzień

### **Irynotekan**

Irynotekan 125 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 30-90 min., dzień 1 i 8

Powtarzać co 3 tygodnie

Irynotekan 300-350 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 30-90 min., dzień 1

Powtarzać co 3 tygodnie

Cetuximab (tylko przy obecności genu KRAS typu dzikiego ) +/- Irynotekan

Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> pierwsza infuzja, następnie 250 mg/m<sup>2</sup> i.v. co tydzień lub

Cetuximav 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. co 2 tyg.

+/-

Irynotekan 300-350 mg/m<sup>2</sup> i.v. co 3 tyg.

lub Irynotekan 180 mg/m<sup>2</sup> i.v. co 2 tyg.

lub Irynotekan 125 mg/m<sup>2</sup>, dzień 1 i 8, powtarzać co 3 tyg.

#### **Cetuximab (tylko przy obecności genu KRAS typu dzikiego)**

Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> pierwsza infuzja, następnie 250 mg/m<sup>2</sup> i.v. co tydzień

lub Cetuximab 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 2h, dzień 1, co 2 tygodnie

#### **Panitumumab (tylko przy obecności genu KRAS typu dzikiego )**

Panitumumab 6mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 60 min co 2 tyg.

#### **Regorafenib**

Regorafenib 160 mg p.o., dni 1-21

Powtarzać co 28 dni

#### **Zgodnie z treścią wytycznych:**

50-60 % cierpiących na raka jelita grubego ma zdiagnozowane przerzuty, z czego 80-90 % ma nieresekcyjne przerzuty do wątroby.

Każdy schemat chemioterapeutyczny może być zastosowany w celu konwersji zmiany przerzutowej nieresekcyjnej do postaci resekcyjnej, gdyż celem nadrzędnym nie jest eradykacja schorzenia, a zmniejszenie rozmiaru zmiany przerzutowej. Ważnym aspektem terapii irynotekaniem jest możliwość wywołania tłuszczowego zapalenia wątroby. W celu obniżenia hepatotoksyczności wskazane jest przeprowadzenie zabiegu resekcji w jak najszybciej po przeprowadzeniu chemioterapii i zmniejszeniu rozmiaru guza.

W badaniu Pozzo zaobserwowano statystycznie istotną zmianę, wśród grupy 32,5% pacjentów, z postaci nieresekcyjnej wtórnego guza do postaci umożliwiającej przeprowadzenie interwencji chirurgicznej. W szeregu przytoczonych badań przeprowadzono porównania poszczególnych schematów chemioterapeutycznych, w których wielokrotnie jednym ze składników jest irynotekan. Trudna zatem w ocenie jest efektywność wyłącznie samego irynotekanu. Opisano dwa badania randomizowane, porównujące dwa odrębne schematy (FOLFOX oraz FOLFOXIRI), gdzie jeden z nich zawiera irynotekan (FOLFOXIRI). W obydwu badaniach schemat FOLFOXIRI przyczynił się do wzrostu współczynnika resekcyjności wśród pacjentów: 6% (FOLFOX) vs. 15% (FOLFOXIRI), P=0,033 oraz 4% vs. 10%, P=0,08. W pierwszym z badań współczynnik 5-letniego przeżycia był wyższy w grupie pacjentów poddanych terapii w schemacie FOLFOXIRI.

Jako domyślną terapię w przypadku zaawansowanej formie raka jelita grubego oraz zmian przerzutowych panel specjalistów zaleca chemioterapię wg. następujących schematów: FOLFOX (np. mFOLFOX6), FOLFIRI, CapeOX, infuzyjnie 5-FU/LV lub kapecytabina, lub FOLFOXIRI.

Ponadto, panel specjalistów nie rekomenduje podawania 5-FU w bolusie w terapii zawierającej irynotekan bądź oksaliplatinę.

#### **NCCN (2013)**

##### **Nowotwór pierwotny żołądka**

W zakresie leczenia chemioterapeutycznego szereg przedstawionych schematów zawiera irynotekan jako jeden ze składników.

Poniżej przedstawiono schemat terapeutyczny dla chemioterapii systemowej stosowanej w zmianach zaawansowanych i przerzutowych nowotworu złośliwego żołądka z wykorzystaniem irynotekanu:

#### **Fluorouracyl i irynotekan:**

Irynotekan 80 mg/m<sup>2</sup> i.v., dzień 1

Leukoworyna 500 mg/m<sup>2</sup> i.v., dzień 1

Fluorouracyl 2000 mg/m<sup>2</sup> i.v. infuzja przez 24h, dzień 1

Powtarzać co tydzień przez 6 tyg., następnie 1 tydz. przerwy

Irynotekan 180 mg/m<sup>2</sup> i.v., dzień 1

Leukoworyna 400 mg/m<sup>2</sup> i.v., dzień 1

Fluorouracyl 400 mg/2 IVP, dzień 1

Fluorouracyl 1200 mg/m<sup>2</sup> infuzja przez 24 h, dzień 1 i 2

Cykl co 14 dni

Irynotekan 80 mg/m<sup>2</sup> i.v., dzień 1

Leukoworyna 500 mg/2 i.v. wraz z

Fluorouracylem 2000 mg/m<sup>2</sup> i.v. infuzja przez 24h, dzień 1

Co tydzień przez 6 tygodni, następnie 2 tyg. przerwy

Irynotekan został poddany ocenie klinicznej w terapiach drugiej linii. Terapia w schemacie FOLFIRI (irynotekan, fluorouracyl i leukoworyna) była skuteczna i dobrze tolerowana przez pacjentów cierpiących na zaawansowaną i przerzutową formę raka żołądka nie leczonych wcześniej fluoropirymidynami. W przypadku irynotekanu (poddanego ocenie wraz z innymi cytostatykami w badaniach RCT II i III fazy) nie odnaleziono dowodów pierwszej kategorii na to, że stosowana terapia irynotekaniem przedłuża przeżycie, dlatego też zalecany jest on w leczeniu w drugiej bądź trzeciej linii zaawansowanego nowotworu bądź dającego przerzuty.

#### **NCCN (2013) - Nowotwór złośliwy trzustki**

W przypadku leczenia zmian przerzutowych nowotworu złośliwego trzustki akceptowalnymi schematami leczenia, u pacjentów z dobrymi wynikami leczenia, pierwszym wskazanym schematem (sklasyfikowanym do pierwszej kategorii dowodów naukowych) jest FOLFIRINOX, zawierający m.in. irynotekan.

W roku 2003 Francuska grupa badawcza przedstawiła wyniki badania I fazy, oceniającego schemat terapii składającej się z 5- FU/leukoworyny z oksaliplatyna oraz irynotekanu — FOLFIRINOX, wśród pacjentów cierpiących na przerzutowe nowotwory. Wśród badanych było dwóch pacjentów cierpiących na nowotwór złośliwy trzustki. Badanie wykazało skuteczność zastosowanego schematu. Kolejne badania wielośrodkowe II fazy również wykazały obiecujące wyniki w leczeniu gruczolakoraka trzustki. W późniejszym badaniu II fazy u pacjentów cierpiących na przerzutową formę raka trzustki zaobserwowano wzrost odpowiedzi na terapię FOLFIRINOX o ponad 30%.

Wyniki badania randomizowanego III fazy (PRODIGE), oceniającego schemat FOLFIRINOX oraz gemcytabinę wśród pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki, wskazały na istotną poprawę przeżywalności (bez obciążenia chorobą) — 6,4 mcy vs. 3,3 mcy, P<0,001 oraz wzrost mediany przeżycia całkowitego — 11,1 mcy vs 6,8 mcy, P<0,001 na korzyść pacjentów leczonych wg schematu FOLFIRINOX.

W konsekwencji, w 2011, panel ekspertów rekomenduje schemat FOLFIRINOX, w pierwszej kategorii dowodów naukowych, w leczeniu zmian przerzutowych. Schemat ten jest także rekomendowany, w kategorii 2A dowodów naukowych wybranych poprzez ekstrapolację wyników, w leczeniu zaawansowanej nieresekcyjnej formy raka trzustki.

Istnieją jednak obawy dotyczące toksyczności schematu FOLFIRINOX. W w/w badaniu randomizowanym (PRODIGE) współczynniki toksyczności były statystycznie wyższe w grupie leczonej schematem FOLFIRINOX względem grypy poddanej terapii gemcytabiną. Częstość występowania neutropenii była 45,7% wyższa, podobnie jak biegunek — 12,7%, trombocytopenii — 9,1%, oraz neuropatii sensorycznej — 9%. Niemniej nie zaobserwowano zgonów z powodu toksyczności, a ponadto w grupie leczonej wg schematu FOLFIRINOX grupa pacjentów deklarujących obniżenie jakości życia była mniejsza (przez pierwsze 6 mcy) — 31% vs. 66%,  $P < 0,01$ . Innym badaniu wnioskowano, że terapia FOLFIRINOX może nawet poprawić jakość życia niż terapia gemcytabiną.

## **NICE (2011)**

Nowotwór złośliwy jelita grubego: diagnostyka oraz leczenie (NICE)

Rekomendacje kliniczne oraz raport przygotowany przez National Institute for Health and Clinical Excellence — NICE.

Rekomendacje nie dotyczą bezpośrednio oceny leczenia irynotekaniem we wtórnych nowotworach wątroby, jednak poszczególne rekomendacje dotyczą form zaawansowanych nowotworów jelita grubego oraz jego formie przerzutowej — w często do wątroby.

Metodyka: Rekomendacje zostały opracowane przez panel ekspertów — Guideline Development Group. Przegląd literatury obejmował następujące bazy medyczne: National Library for Health (NLH) Guidelines Finder, National Guidelines Clearinghouse, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluations Database (NHSEED), DH Data, Medline oraz Embase. Ocena literatury została dokonana wg standardów GRADE — <http://gradeworkinggroup.org>.

Rekomendacje dotyczące terapii zawierającej irynotekan:

W przypadku zaawansowanej formy nowotworu oraz zmian przerzutowych stosowane są następujące schematy terapeutyczne:

- FOLFOX (kwas folinowy plus fluorouracyl plus oksaliplatyna) — leczenie pierwszej linii następnie irynotekan jako leczenie drugiej linii lub
- FOLFOX jako leczenie pierwszej linii następnie FOLFIRI (kwas folinowy plus fluorouracyl plus irynotekan) jako leczenie drugiej linii lub
- XELOX (kapecytabina plus oksaliplatyna) jako leczenie pierwszej linii następnie FOLFIRI — leczenie drugiej linii.

Kombinacja podawania chemioterapii powinna zostać opracowana po przedyskutowaniu z pacjentem.

## **Van Cutsem i Oliveira (2009, 2006)**

Rekomendacje kliniczne leczenia zaawansowanego raka jelita grubego w oparciu o wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO). Rekomendacje zaakceptowane przez ESMO Guidelines Working Group, 2002.

Resekcja chirurgiczna powinna być rozpatrzona w przypadku występowania przerzutów do wątroby lub płuc. Po przeprowadzeniu kompletnej resekcji (R0) zmian przerzutowych (płuca lub wątroby) wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi 25-35% (rekomendacja II, A).

Początkowo zmiany nieresekcyjne mogą zostać zmniejszone i poddane resekcji po przeprowadzeniu chemioterapii popartej przez zespół specjalistów.

Chemioterapia wielolekowa jest rekomendowana w przypadku pacjentów z resekcyjną formą przerzutów. Dostępne dane wskazują na zastosowanie chemioterapii składającej się z 5-FU, oksaliplatyny, oraz irynotekanu, niemniej obawy związane z toksycznością ograniczają jej zastosowanie w wybranych przypadkach. Połączenie dwóch leków cytotoksycznych z cetuximabem (u pacjentów z genem KRAS) lub bevacizumabem mogą zwiększyć liczbę resekcji zmian przerzutowych do wątroby.



Terapia paliatywna pierwszej linii składa się z fluoropirymidyn w podaniu dożylnym lub doustnym. Leki podawane dożylnie w infuzji 5-FU/leukoworyna (LV) są zazwyczaj mniej toksyczne niż podawane w bolusie.

Terapia wielolekowa FOLFOX (5-FU/LV/oksaliplatyna) lub FOLFIRI (5-FU/LV/irynotekan) pozwala na wydłużenie przeżycia bez progresji oraz ogólne przeżycie niż samo podanie 5-FU/LV (I,B). Schematy FOLFOX oraz FOLFIRI mają zbliżoną efektywność jednak inny profil toksyczności. Łysienie oraz gorączka neutropeniczna występują w przypadku stosowania irynotekanu; polineuropatia w przypadku oksaliplatyny (I, B).

Kontrowersje nadal wzbudza czas podawanie chemoterapii w przypadku leczenia zmian przerzutowych.

Leczenie II linii powinno być stosowane u pacjentów w ogólnie dobrym stanie. U pacjentów, u których zastosowane monoterapię fluoropirymidynami (5-FU/LV), leczenie II linii powinno zawierać kombinację oksaliplatyny lub irynotekanu. Pacjenci nie odpowiadający na leczenie schematem FOLFOX winni być poddani terapii z irynotekaniem w II linii leczenia, w przypadku braku odpowiedzi na leczenie FOLFIRI w II linii leczenia powinien być zastosowany schemat FOLFOX.

W przypadku leczenia pacjentów z obecnym genem KRAS w pierwszej linii leczenia efektywność schematu FOLFIRI/FOLFOX może zostać wzbogacona poprzez dodanie cetuximabu.

Konflikt interesów: Van Cutsem zadeklarował otrzymanie grantu naukowego od firm Amgen, Merck Serono, Roche i Sanofi Aventis. Oliveira nie zadeklarował konfliktu interesów.

### **Bipat i wsp. (2007)**

Holenderskie rekomendacje kliniczne leczenia nowotworów wtórnych wątroby z raka jelita grubego (2007)

Metodyka: W celu opracowania rekomendacji klinicznych powołano zespół specjalistów pochodzących z wielu dyscyplin: chirurgii, onkologii, radiologii, gastroenterologii oraz medycyny nuklearnej. Dokonano przeszukania baz medycznych Cochrane, Medline CANCELIT, EMBASE, CINAHL oraz Web of Science od 1992 roku do 2005 roku. Na podstawie dowodów naukowych panel specjalistów dokonał oceny oraz sformułował rekomendacje. Dowody naukowe zostały skategoryzowane wg skali oceny 1-4 (stopień najwyższy: 1 — przeglądy systematyczne, lub przynajmniej dwa dowody naukowe pochodzące z niezależnych źródeł, stopień najniższy: 4 — opinie ekspertów); źródła zostały skategoryzowane w skali A-D (A1, A2, B1, B2, C, D, A - najwyższy, D — najniższy).

Rekomendacja: Dane dotyczące efektywności (neo)adjuwantowej terapii są niespójne, stąd też terapia (neo)adjuwantowa jest polecana wyłącznie zgodnie z protokołami badań klinicznych. W wybranej grupie badanych chemioterapia neoadjuwantowa z bardziej skutecznymi schematami zawierającymi 5-fluorouracyl/leukoworyna (5-FU/LV) oraz irynotekan lub oksaliplatyna wzmagać odpowiedź na leczenie, dzięki czemu zmiana przerzutowa może zostać poddana resekcji — poziom dowodu: 3. Nie rekomendowana jest rutynowo chemioterapia adjuwantowa — poziom dowodu: 2.

W przypadku leczenia systemowego chemioterapia pierwszej linii (doustnie lub systemowo 5-FU/LV) z irynotekaniem lub oksaliplatyną powinny zostać rozważone jako standardowe, jednak nie jest znany optymalny schemat podawania irynotekanu lub oksaliplatyny. Efekt doustnego podawania 5-FU jest porównywalny z bolusem dożylnym — poziom dowodu: 1. Podawanie irynotekanu lub oksaliplatyny wraz z 5-FU/LV podnosi prawdopodobieństwo odpowiedzi oraz przeżycie bez nawrotu w porównaniu do terapii opartej wyłącznie na 5-FU/LV.

### **NHMRC (2005)**

Australijskie rekomendacje praktyki klinicznej oraz profilaktyki raka jelita grubego.

*National Health and Medical Research Council*

Kombinowana chemioterapia systemowa zawierająca irynotekan lub oksaliplatynę poprawia wskaźniki przeżycia oraz charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa względem chemioterapii przetoczeniowej (HAI hepatic artery infusion).

*Poziom rekomendacji III-2. Status: rekomendowane.*

## CQCO (2003)

### Rekomendacje kliniczne leczenia nowotworów złośliwych jelita grubego — prowincja Ontario, Kanada

Rekomendacje oparte są na przeglądzie systematycznym literatury opracowanym przez Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care (PEBC), jednak dokładna metodyka nie została opisana.

Spośród wybranych rekomendacji klinicznych dot. leczenie raka jelita grubego zawarto opis leczenia stanu zaawansowanego choroby oraz przerzutów:

- Pierwsza linia terapii: Zalecane jest zaoferowanie pacjentowi wyboru pomiędzy kombinacją chemioterapii zawierającej irynotekan 5-FU/LV a monoterapią. Przeżycie oraz odpowiedź na leczenie powinny zostać rozważone ze względu na toksyczność terapii oraz osiągalny efekt. Obserwacja działań niepożądanych oraz wczesna interwencja powinny być nieodzownym elementem procesu leczenia.
- Duga linia terapii: U pacjentów u których leczenie 5-FU w pierwszej linii było nieskuteczne wskazane jest zaoferowanie leczenia irynotekaniem. Pacjenci powinni być przynajmniej w drugim stopniu odpowiedzi na leczenie lub wyższym oraz mieć możliwość dostępu do niezwłocznej interwencji medycznej.

#### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeprowadzono wyszukiwania na stronach agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia z użyciem słów kluczowych: *irinotecan, testicular cancer, secondary liver cancer*

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej stosowania irynotekanu we wskazaniu TC, oraz wtórnego raka wątroby

#### 4.3. Podsumowanie rekomendacji

Tabela 18. Rekomendacje kliniczne częściowo odnoszące się do leczenia wtórnych nowotworów wątroby – podsumowanie.

	Kraj/region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja	Uwagi
Rekomendacje kliniczne	Polska	Korzeniowski 2000, PTOK 2013	<b>Żadna z rekomendacji nie jest poświęcona wtórnym nowotworom złośliwym wątroby.</b>	<i>Wytyczne poświęcone leczeniu zaawansowanej przerzutowej formy raka jelita grubego (w tym do wątroby. Autorzy powołują się na badanie z wykorzystaniem w chemioterapii irynotekanu.</i>
	Francja	Prescrire 2011		<i>Wytyczne dotyczą chemioterapii w leczeniu raka jelita grubego.</i>
	UK	Hind i wsp. 2008		<i>Wytyczne dotyczą chemioterapii w leczeniu raka jelita grubego.</i>
	USA	NCCN 2013		<i>Wytyczne dotyczą chemioterapii w leczeniu raka jelita grubego.</i>
	USA	NCCN 2013		<i>Wytyczne dotyczą chemioterapii w leczeniu nowotworu pierwotnego żołądka.</i>
	USA	NCCN 2013		<i>Wytyczne dotyczą chemioterapii w leczeniu nowotworu złośliwego trzustki. -</i>
	UK	NICE 2011		<i>Wytyczne dotyczą chemioterapii w leczeniu raka jelita grubego.</i>
	Holandia	Bipat i wsp. 2007		<i>Holenderskie rekomendacje kliniczne leczenia nowotworów wtórnych wątroby z raka jelita grubego.</i>
	Asutralia	NHMRC 2005		<i>Wytyczne dotyczą chemioterapii w leczeniu raka jelita grubego.</i>
	Ontario, Kanada	CQCO 2003		<i>Wytyczne dotyczą chemioterapii w leczeniu raka jelita grubego.</i>

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

### 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną irynotekan aktualnie są finansowane w Polsce w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Tabela 19. Wykaz produktów leczniczych refundowanych zawierających irynotekan<sup>2</sup>.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurt. brutto (PLN)	Wys. limitu finansowania	Poziom odpłatności
Irinotecan hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml (propyl.)	5909990645060	1025 0, Irinotecanum	1965,96	2064,26	2064,26	bezpłatne
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml (propyl.)	5909990645176	1025 0, Irinotecanum	237,39	249,26	249,26	
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (propyl.)	5909990645183	1025 0, Irinotecanum	651,02	683,57	683,57	
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990739059	1025 0, Irinotecanum	20,44	21,46	21,46	
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990739066	1025 0, Irinotecanum	47,19	49,55	49,55	
	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990013869	1025 0, Irinotecanum	34,56	36,29	36,29	
	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990013876	1025 0, Irinotecanum	64,8	68,04	68,04	
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990766482	1025 0, Irinotecanum	37,8	39,69	39,69	
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990766499	1025 0, Irinotecanum	75,6	79,38	79,38	
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990766505	1025 0, Irinotecanum	189	198,45	198,45	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol. a 2 ml	5909990871056	1025 0, Irinotecanum	36,18	37,99	37,99	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990871087	1025 0, Irinotecanum	81	85,05	85,05	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol a 7,5 ml	5909990871124	1025 0, Irinotecanum	129,6	136,08	136,08	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol. a 15 ml	5909990871155	1025 0, Irinotecanum	253,8	266,49	266,49	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol a 25 ml	5909990871162	1025 0, Irinotecanum	426,6	447,93	447,93	

<sup>2</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.

W toku prac nad raportem otrzymano dane NFZ dotyczące finansowania irynotekanu we wskazanym wskazaniu – rak jądra (C62) oraz wtórny nowotwór złośliwy wątroby (C78.7). Szczegółowe dane przekazane przez NFZ w piśmie NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA z dnia 12.11.2013 r.

Tabela 20. Wykaz wniosków oraz zgód NFZ na finansowanie leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej opartej o irynotekan.

Rok	Nazwa międzynarodowa	ICD-10	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda (PLN)
2012	IRINOTECANUM -CM	C62	2	1	5200
2013	IRINOTECANUM -CM	C62	1	1	3600
2013	IRINOTECANUM -CM	C78.7	1	1	4114,8

Wnioskowana substancja została finansowana u jednego pacjenta w roku 2012 we wskazaniu C62 na kwotę 5200 PLN, w roku 2013 u dwóch pacjentów we wskazaniach C62 oraz C78.7 na kwoty odpowiednio 3600 PLN i 4114,8 PLN.

Źródło: Korespondencja z NFZ.

## 5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Odnaleziono informacje na temat finansowania ze środków publicznych irynotekanu w Australii i na Nowej Zelandii. Poziomy odpłatności w poszczególnych krajach zostały przedstawione w poniższych tabelach. Refundacja oparta jest na wskazaniach wymienionych w charakterystyce produktu leczniczego, co między innymi wiąże się z leczeniem zaawansowanych przerzutowych form raka jelita grubego.

Tabela 21. Poziom finansowania produktów leczniczych zawierających irynotekan w Australii (Źródło: Receptariusz Australii).

Refundacja w ramach chemioterapii przeprowadzanej w szpitalach publicznych	maksymalna dawka	kwota za dawkę maksymalną (AUD)	maksymalna kwota ponoszona przez pacjenta	maksymalna kwota dla pacjenta uwzględniając dopłaty
Camptosar (irinotecan hydrochloride trihydrate 300 mg/15 mL injection, 1 x 15 mL vial)	800 mg	\$321.99	\$36.90	\$36.90 (~100PLN)
Hospira Pty Limited (irinotecan hydrochloride trihydrate 100 mg/5 mL injection, 1 x 5 mL vial)	"	"	"	"
Hospira Pty Limited (irinotecan hydrochloride trihydrate 40 mg/2 mL injection, 1 x 2 mL vial)	"	"	"	"
Hospira Pty Limited (irinotecan hydrochloride trihydrate 500 mg/25 mL injection, 1 x 25 mL vial)	"	"	"	"
Irinoccord (irinotecan hydrochloride trihydrate 100 mg/5 mL injection, 1 x 5 mL vial)	"	"	"	"
Irinoccord (irinotecan hydrochloride trihydrate 40 mg/2 mL injection, 1 x 2 mL vial)	"	"	"	"
Irinotecan Actavis (irinotecan hydrochloride trihydrate 100 mg/5 mL injection, 1 x 5 mL vial)	"	"	"	"
Irinotecan Actavis (irinotecan hydrochloride trihydrate 40 mg/2 mL injection, 1 x 2 mL vial)	"	"	"	"
Irinotecan Actavis 500 (irinotecan hydrochloride trihydrate 500 mg/25 mL injection, 1 x 25 mL vial)	"	"	"	"
Irinotecan Alphapharm (irinotecan hydrochloride trihydrate 100 mg/5 mL injection, 1 x 5 mL vial)	"	"	"	"
Irinotecan Alphapharm (irinotecan hydrochloride trihydrate 40 mg/2 mL injection, 1 x 2 mL vial)	"	"	"	"
Irinotecan Alphapharm (irinotecan hydrochloride trihydrate 500 mg/25 mL injection, 1 x 25 mL vial)	"	"	"	"
Irinotecan Ebewe (irinotecan hydrochloride trihydrate 100 mg/5 mL injection, 1 x 5 mL vial)	"	"	"	"
Irinotecan Ebewe (irinotecan hydrochloride trihydrate 300 mg/15 mL injection, 1 x 15 mL vial)	"	"	"	"

Irinotecan Ebewe (irinotecan hydrochloride trihydrate 40 mg/2 mL injection, 1 x 2 mL vial)	"	"	"	"
Irinotecan Ebewe (irinotecan hydrochloride trihydrate 500 mg/25 mL injection, 1 x 25 mL vial)	"	"	"	"
Irinotecan Kabi (irinotecan hydrochloride trihydrate 100 mg/5 mL injection, 1 x 5 mL vial)	"	"	"	"
Irinotecan Kabi (irinotecan hydrochloride trihydrate 40 mg/2 mL injection, 1 x 2 mL vial)	"	"	"	"
Irinotecan SZ (irinotecan hydrochloride trihydrate 100 mg/5 mL injection, 1 x 5 mL vial)	"	"	"	"
Omegapharm Irinotecan (irinotecan hydrochloride trihydrate 100 mg/5 mL injection, 1 x 5 mL vial)	"	"	"	"
Omegapharm Irinotecan (irinotecan hydrochloride trihydrate 40 mg/2 mL injection, 1 x 2 mL vial)	"	"	"	"
Tecan (irinotecan hydrochloride trihydrate 100 mg/5 mL injection, 1 x 5 mL vial)	"	"	"	"
Tecan (irinotecan hydrochloride trihydrate 40 mg/2 mL injection, 1 x 2 mL vial)	"	"	"	"
Tecan (irinotecan hydrochloride trihydrate 500 mg/25 mL injection, 1 x 25 mL vial)	"	"	"	"

**Refundacja w ramach chemioterapii przeprowadzanej w szpitalach prywatnych**

Camptosar (irinotecan hydrochloride trihydrate 300 mg/15 mL injection, 1 x 15 mL vial)	800 mg	\$374.82	\$36.10	\$36.10 (~98PLN)
Hospira Pty Limited (irinotecan hydrochloride trihydrate 100 mg/5 mL injection, 1 x 5 mL vial)	"	"	"	"
Hospira Pty Limited (irinotecan hydrochloride trihydrate 40 mg/2 mL injection, 1 x 2 mL vial)	"	"	"	"
Hospira Pty Limited (irinotecan hydrochloride trihydrate 500 mg/25 mL injection, 1 x 25 mL vial)	"	"	"	"
Irinoccord (irinotecan hydrochloride trihydrate 100 mg/5 mL injection, 1 x 5 mL vial)	"	"	"	"
Irinoccord (irinotecan hydrochloride trihydrate 40 mg/2 mL injection, 1 x 2 mL vial)	"	"	"	"
Irinotecan Actavis (irinotecan hydrochloride trihydrate 100 mg/5 mL injection, 1 x 5 mL vial)	"	"	"	"
Irinotecan Actavis (irinotecan hydrochloride trihydrate 40 mg/2 mL injection, 1 x 2 mL vial)	"	"	"	"
Irinotecan Actavis 500 (irinotecan hydrochloride trihydrate 500 mg/25 mL injection, 1 x 25 mL vial)	"	"	"	"
Irinotecan Alphapharm (irinotecan hydrochloride trihydrate 100 mg/5 mL injection, 1 x 5 mL vial)	"	"	"	"
Irinotecan Alphapharm (irinotecan hydrochloride trihydrate 40 mg/2 mL injection, 1 x 2 mL vial)	"	"	"	"
Irinotecan Alphapharm (irinotecan hydrochloride trihydrate 500 mg/25 mL injection, 1 x 25 mL vial)	"	"	"	"
Irinotecan Ebewe (irinotecan hydrochloride trihydrate 100 mg/5 mL injection, 1 x 5 mL vial)	"	"	"	"
Irinotecan Ebewe (irinotecan hydrochloride trihydrate 300 mg/15 mL injection, 1 x 15 mL vial)	"	"	"	"
Irinotecan Ebewe (irinotecan hydrochloride trihydrate 40 mg/2 mL injection, 1 x 2 mL vial)	"	"	"	"
Irinotecan Ebewe (irinotecan hydrochloride trihydrate 500 mg/25 mL injection, 1 x 25 mL vial)	"	"	"	"
Irinotecan Kabi (irinotecan hydrochloride trihydrate 100 mg/5 mL injection, 1 x 5 mL vial)	"	"	"	"
Irinotecan Kabi (irinotecan hydrochloride trihydrate 40 mg/2 mL injection, 1 x 2 mL vial)	"	"	"	"
Irinotecan SZ (irinotecan hydrochloride trihydrate 100 mg/5 mL injection, 1 x 5 mL vial)	"	"	"	"
Omegapharm Irinotecan (irinotecan hydrochloride trihydrate 100 mg/5 mL injection, 1 x 5 mL vial)	"	"	"	"
Omegapharm Irinotecan (irinotecan hydrochloride trihydrate 40 mg/2 mL injection, 1 x 2 mL vial)	"	"	"	"
Tecan (irinotecan hydrochloride trihydrate 100 mg/5 mL injection, 1 x 5 mL vial)	"	"	"	"
Tecan (irinotecan hydrochloride trihydrate 40 mg/2 mL injection, 1 x 2 mL vial)	"	"	"	"
Tecan (irinotecan hydrochloride trihydrate 500 mg/25 mL injection, 1 x 25 mL vial)	"	"	"	"

Tabela 22. Stan finansowania produktów leczniczych zawierających irynotekan w Nowej Zelandii<sup>3</sup>.

<b>Postać i nazwa handlowa</b>	<b>cena netto (NZD)</b>	<b>oszacowana kwota PLN</b>
Inj 20 mg per ml, 2 ml vial - 1% - Irinotecan Actavis 40	\$9.34	23,72
Inj 20 mg per ml, 5 ml vial - 1% DV Nov-12 to 2015 - Irinotecan Actavis 100	\$23.34	59,29

Źródła: Australia receptariusz, Nowa Zelandia receptariusz

<sup>3</sup> <http://www.pharmac.govt.nz/HMLOnline.php?osq=irinotecan>

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W dniach 17-20 grudnia 2013 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach PubMed, Embase i Cochrane Library z użyciem słów kluczowych: *irinotecan, campto, irrinotecan, hepatic metastases, secondary liver cancer, liver metastases, testicular neoplasms, testicular cancer*. Zweryfikowano także spisy piśmiennictwa w odnalezionych publikacjach klinicznych w celu wyszukania publikacji powiązanych z tematyką oraz uwzględniono piśmiennictwo nadesłane przez eksperta.

Do analizy włączono głównie przeglądy systematyczne, meta-analizy, przeglądy literatury, rekomendacje, w przypadku ich braku badania kliniczne o najwyższym stopniu wiarygodności. W przypadku wskazania C78.7 analiza kliniczna oparta jest głównie o badania wtórne. W przypadku wskazania C62 do analizy włączono jedno badanie, w którym Irynotekan podawany był samodzielnie pacjentów, u których wystąpił nowotwór zarodkowy z główną lokalizacją w jądrze. W dwóch pozostałych badano terapie skojarzeniowe, a jedną ze stosowanych substancji był Irynotekan. Irynotekan w badaniach stosowany był u pacjentów z bardzo złym rokowaniem z obecnością nowotworu zarodkowego z lokalizacją w jądrze, oraz przerzutami do innych części organizmu, u których nie było odpowiedzi na leczenie I linii, II linii, oraz u których wystąpiły nawroty choroby.

#### **Tanaka T. i wsp. Long-term Outcome of Chemotherapy for Advanced Testicular and Extragonadal Germ Cell Tumors: A Single-center 27-year Experience, *Jpn J Clin Oncol* 2010;40(1)73–78**

W pracy nie przedstawiono bezpośredniego wpływu zastosowania Irynotekanu w nowotworze złośliwym jądra, ale irynotekan podany był w ramach chemioterapii ratującej życie wraz z substancją nedaplatyną. Poza tym terapia skojarzona zastosowana została ogólnie w zaawansowanych nowotworach zarodkowych. Oceniono retrospektywnie długofalowe efekty chemioterapii dla zaawansowanych nowotworów zarodkowych. Do analizy włączono 95 mężczyzn z zaawansowanym nowotworem zarodkowym jądra, którzy poddani zostali chemioterapii indukcyjnej zawierającą cisplatynę między 1980 a 2006r. Średni czas obserwacji wyniósł 36,1 miesiąca (0 - 288.5) dla wszystkich pacjentów, oraz 52,6 (2,2 - 288.5) dla 73 pacjentów, którzy przeżyli do czasu zakończenia obserwacji. Irynotekan wraz z nedaplatyną zastosowano jedynie u 3 pacjentów. We wnioskach końcowych z badania napisano, że nowe schematy chemioterapii zawierające irynotekanu, oraz paklitaksel mogą przyczynić się do poprawy przeżycia chorych w grupie o bardzo złym rokowaniu. Badanie nie zawiera bezpośredniego odniesienia do działania samego irynotekanu u chorych z rakiem jądra. Dużym ograniczeniem był fakt, że jedynie o 3 chorych zastosowano schemat z irynotekaniem. (**Tanaka 2010**)

#### **Kollmannsberger C. i wsp. Irinotecan in patients with relapsed or cisplatin-refractory germ cell cancer: a phase II study of the German Testicular Cancer Study Group, *British Journal of Cancer* (2002) 87, 729 – 732**

Badanie II fazy zostało zaprojektowane tak, aby wykazać efekt przeciwnowotworowy Irynotekanu u pacjentów z bardzo złymi rokowaniami u których nie zadziałała terapia I linii cisplatyną, oraz u których nastąpił nawrót choroby po zastosowaniu intensywnej chemioterapii ratującej życie. Pierwotnie nowotwór zlokalizowany był w jądrze u 12 pacjentów, oraz śródpiersiu u 3 chorych. Pacjenci zostali poddani wcześniej średnio (mediana) sześcioma (4 - 12) cyklami wysokiej dawki chemioterapii cisplatyną, która nie przyniosła spodziewanych rezultatów. Po zastosowaniu terapii Irynotekaniem poziom toksyczności uznano za akceptowalny. Nie zaobserwowano odpowiedzi na Irynotekan, 13/15 pacjentów zmarło. Charakterystyka włączonych do badania pacjentów była zbliżona, jeżeli chodzi o właściwości prognostyczne jak pacjentów leczonych w poprzednich badaniach oceniających nowe leki, w podobnych warunkach. Wniosek końcowy z badania: Irynotekan w dawce 300 – 350 mg/m<sup>2</sup> podawany w schemacie co 3 tygodnie nie wykazał działania przeciwnowotworowego u osób z bardzo złym rokowaniem po chemioterapii cisplatyną. Nie ma uzasadnienia dla kontynuowania zaprojektowanego badania.

#### **Shamash J i wsp. A phase II study using a topoisomerase I-based approach in patients with multiply relapsed germ-cell tumours, *Annals of Oncology* 18: 925–930, 2007**

Badanie nie odnosi się bezpośrednio do zastosowania jedynie irynotekanu w leczeniu nowotworu złośliwego jądra. Irynotekan podawany był razem z pakliteksałem i oksaliplatyną. Badanie II fazy oceniało efekt działania irynotekanu, paklitakselu i oksaliplatyny (IPO) na topoizomerazę I u 28 pacjentów z nawrotowym nowotworem jądra, oraz śródpiersia. U wszystkich pacjentów zastosowano chemioterapię opartą na IPO, a 12 z nich otrzymało wysoką dawkę chemioterapii. Wyniki/rokowanie oceniono za pomocą metody Kaplana – Meiera. Dwudziestu pacjentów (71%) odpowiedziało na leczenie w tym pięć pełnych remisji (18%), u 9 zanotowano częściową odpowiedź, natomiast dziewięciu (32%) pacjentów nadal pozostała w fazie progresji. Mediana przeżycia dla całej grupy w momencie kończenia badania wynosiła 17 miesięcy. Jeżeli chodzi o toksyczność, to najczęściej (stopień III / IV) notowano infekcję (68%). Nie odnotowano śmierci wynikającej z toksyczności zastosowania IPO. Odnotowano natomiast jeden zgon wynikający z wysokiej dawki chemioterapii. W podsumowaniu badania autorzy napisali, że terapia IPO wykazała dużą aktywność w guzach nowotworów zarodkowych. Zaznaczyli także potrzebę dalszego badania działania IPO w nowotworach zarodkowych.

#### **Podsumowanie:**

Tylko w jednym badaniu Irynotekan podawany był samodzielnie pacjentów u których wystąpił nowotwór zarodkowy z główną lokalizacją w jądrze. W dwóch pozostałych badano terapie skojarzeniowe, a jedną ze stosowanych substancji był Irynotekan. Irynotekan w badaniach stosowany był u pacjentów z bardzo złym rokowaniem z obecnością nowotworu zarodkowego z lokalizacją w jądrze, oraz przerzutami do innych części organizmu u których nie było odpowiedzi na leczenie I linii, II linii, oraz u których wystąpiły nawroty choroby. Nie odnaleziono prospektywnych badań z losowym doбором chorych lub grupą kontrolną, które potwierdziłyby wartość stosowania Irynotekanu u chorych na raka jądra. Dane dotyczące skuteczności stosowania irynotekanu pochodzą z kilku badań II fazy obejmujących grupy kilkunastu pacjentów, bez losowego doboru chorych i bez porównania z grupą kontrolną. Ponadto Irynotekan podawany był w sytuacji gdy u pacjentów brakowało odpowiedzi na zastosowaną terapię I, II linii, oraz dalszych.

### **6.1.2. Wyniki analizy klinicznej**

#### **6.1.2.1. Opracowania wtórne**

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnego opracowania wtórnego i przeglądu systematycznego oceniających zastosowanie irynotekanu w leczeniu nowotworu złośliwego jądra.

### **C78.7 – wtórny nowotwór złośliwy wątroby**

#### **Lam i wsp. (2012)**

Przegląd systematyczny badań nad odpowiedzią kliniczną, przeżywalnością chemioterapii systemowej oraz przeżycia interwencji chirurgicznej wśród pacjentów z początkowo nieresekcyjnymi przerzutami do wątroby w przebiegu nowotworu złośliwego jelita grubego.

Metodyka: Przegląd systematyczny literatury baz medycznych Medline (1966 – 2010) oraz PubMed (1980-2010) w celu wybrania badań poświęconych chemioterapii neoadjuwantowej i następnie wykonanej resekcji zmian przerzutowych do wątroby. Selekcja wyników badań została przeprowadzona przez dwóch niezależnych ekspertów. Ostatecznie badania opublikowane przed 1990 rokiem zostały wykluczone z analizy włączając badania opisujące studia przypadku lub badania o małej liczbie pacjentów. Włączono badania nad chemioterapią systemową z następującą radykalną resekcją wątroby zmian przerzutowych na skutek raka jelita grubego, także badania hybrydowe z włączeniem ablacji, oraz z wielokrotnymi resekcjami. Badania z podawaniem radiofarmaceutyków oraz chemioterapeutyków poprzez tętnicę wątrobową zostały wyłączone z analizy. Jakość badań została oceniona na podstawie skali Newcastle-Ottawa. Ostatecznie włączono do przeglądu 10 badań dając łączną liczbę 1886 pacjentów (z nieresekcyjną postacią raka jelita grubego), z czego grupa 464 (24,6%) została poddana resekcji nowotworu jelita grubego w tym 436 (94%) zostało poddanych resekcji wątroby.



Spośród wybranych badań wyłoniono różne schematy terapeutyczne włączając: F5-FU/LV, oksaliplatynę oraz irynotekan (monoterapia lub w terapii wielolekowej), FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI oraz FOLFORINOX. Należy zauważyć, że schematy terapeutyczne FOLFIRI oraz FOLFOXIRI zawierają irynotekan.

Wnioski: W przeglądzie systematycznym zakres odpowiedzi na leczenie systemowe wynosi 43%-79%. Rezultaty są tożsame z wynikami badań w oparciu o nowocześniejsze schematy terapeutyczne zawierające irynotekan i oksaliplatynę z/bez cetuksymabu lub bewacizumabu. Leczenie pierwszej linii wg schematu z irynotekaniem bądź oksaliplatyną w badaniach prospektywnych wskazują na odpowiedź w zakresie 36%-66%. W terapiach molekularnych dają jeszcze bardziej obiecujące wyniki. Cetuksymab wraz z oksaliplatyną bądź irynotekaniem daje wzrost odpowiedzi rzędu 68%, natomiast bewacizumab wraz z oksaliplatyną bądź irynotekaniem rzędu 80% w badaniach II fazy. Chemioterapia umożliwia przeprowadzenie resekcji raka jelita grubego oraz zmian przerzutowych. W przeprowadzonym przeglądzie wskazano na 436 pacjentów z grupy 1886, którzy zostali poddani resekcji R0. Wysoki odsetek kolejnych resekcji został zaobserwowany na skutek dużej liczby pacjentów poddanych wyłącznie resekcji zmian przerzutowych wątroby.

### Lehmann (2012)

Chemioterapia przed resekcją wątroby w przebiegu przerzutowej formy raka jelita grubego - przegląd systematyczny.

Metodyka: Przegląd systematyczny literatury z bazy medycznej PubMed. Ocena została przeprowadzona przez dwóch niezależnych analityków. Referencje zgromadzonych publikacji zostały także włączone do analizy celem zminimalizowania niekompletności przeszukania. Włączono badania wyłącznie opublikowane w języku angielskim. Wykluczono publikacje z nieokreślonymi punktami końcowymi badań klinicznych. Ewaluacja publikacji została dokonana na podstawie kryteriów Sackett.

Autorzy przeglądu konkludują, że zastosowanie chemioterapii przedoperacyjnej z wykorzystaniem oksaliplatyny lub irynotekanu pozwala na zmniejszenie nieresekcyjnej zmiany przerzutowej oraz przeprowadzenie radykalnej resekcji u 1/3 pacjentów. Wzbogacenie terapii o cetuximab lub panitumumab (w przypadku obecności genu KRAS) lub bewacizumabu może poprawić rokowanie dzięki zmniejszeniu zmiany przerzutowej. Nie ma jednak wystarczających dowodów na uzyskanie dodatkowej korzyści poprzez wzbogacenie terapii wielolekowych (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI) cetuximabem, panitumumabem lub bewacizumabem.

Ponadto, brakuje jednoznacznych dowodów na skuteczność oraz celowość stosowania terapii neoadjuwantowej w przypadku występowania zmian przerzutowych nadających się inicjalnie do zabiegu resekcji.

Tabela 23. Hepatotoksyczność wywołana przez chemioterapię.

Badania	LOE	n	Schemat	stłuszczenie wątroby (%)	Zapalenie jamy ustnej (%)	Niedrożność zat. wątroby. (%)
5-FU (monoterapia)	III	53	5FU	10	NA	NA
<b>Sahajpal, 2007</b>						
5-FU based + oksaliplatyna lub irynotekan Adam, 2010	III	169	IRI, OX	29	NA	11
Hubert, 2010	III	100	FOLFOX	21	3	49
Nakano, 2008	III	90	OX, IRI	98	NA	73
Pawlik, 2007	III	153	IRI, OX	27	4	10
Hewes, 2007	III	25	ox	13	0	NA
Karoui, 2006	III	45	ox	42	58	49
Vauthey, 2006	III	158	IRI, OX	9	8	5
Aloia, 2006	III	75	ox	13	NA	23
Yedibela, 2005	III	32	ox	6	NA	NA
Rubbia-Brandt, 2004	III	153	ox	49	NA	51
Adam, 2004	III	138	ox	38	NA	8

<b>Parikh2003</b>	III	61	IRI	13	NA	NA
<b>5-FU based + oksaliplatyna w kombinacji z irynotekaniem Masi</b>	II	196	FOLFOXIRI	76	5	48
<b>5-FU based + oksaliplatyna lub irynotekan + p.ciała (bevacizumab lub cetuximab/panitumumab) Kishi, 2010</b>	III	102	BEV OX	NA	NA	5
<b>Scoggins, 2009</b>	III	112	BEV OX	17	15	NA
<b>Adam, 2007</b>	III	25	CET	16	NA	20

LOE poziom dowodów naukowych (zgodnie z kryterium ewaluacji); CX, chemioterapia; BEV bewacizumab; CAP, kapecytabina; CET, cetuximab; IRI, irynotekan; OX, oksaliplatyna; 5FU, 5-fluorourcył; FOL, kwas folinowy (leukoworyna); FOLFOX, kwas folinowy, 5-FU, oksaliplatyna; FOLFIRI, kwas folinowy, 5-FU, irynotekan; FOLOXIRI, kwas folinowy, 5-FU, irynotekan i oksaliplatyna; NA, brak;

Tabela 24. Hepatotoksyczność po resekcji i chemioterapii przed zabiegiem.

Źródło	LOE	n	% resekcji	śmiertelność %	Razem	Hepatotoksyczność %	
<b>5-FU (monoterapia)</b>							
Konopke, 2009	III	107	46%	NA	1	32	4
Sahajpal, 2007	III	53	NA	5FU	0	37	NA
<b>5-FU + oksaliplatyna lub irynotekan</b>							
Adam, 2010	III	169	41%	IRI, OX	2	37	15
Hubert, 2010	III	100	58%	OX	2	47	13
Adam, 2009	III	184	42%	OX	0	33	25
Lubezky, 2009	III	37	NA	IRI/OX	5	38	5
Nakano, 2008	III	90	40%	OX, IRI	0	22	NA
Nordlinger, 2008	I	151	57%	OX	1	25	7
Gruenberger, 2008	III	50	54%	OX	0	12	NA
Welsh, 2007	III	252	61%	OX	2	29	8
Pawlik, 2007	III	212	30%	IRI, OX	2	33	11
Hewes, 2007	III	25	NA	OX	4	24	4
Malik, 2007	III	84	30%	NA	3	33	10
Karoui, 2006	III	67	100%	OX	0	38	11
Vauthey, 2006	III	248	67%	IRI, OX	3	21	5
Aloia, 2006	III	92	54%	OX	0	20	13
Yedibela, 2005	III	32	72%	OX	0	13	3
Adam, 2004	III	138	75%	OX	1	28	5
Parikh2003	III	61	13%	IRI	0	33	11
<b>5-FU + oksaliplatyna z irynotekaniem</b>							
Masi	II		196	FOLFOXIRI	0	27	13
<b>5-FU based + oksaliplatyna lub irynotekan + p.ciała (bevacizumab, cetuximab)</b>							
Klshi, 2010	III	102	61%	BEV, OX	1	42	6
Tramandl, 2010	III	102	44%	BEV, OX	0	34	5
Folprecht, 2009	I	111	NA	CET/OX lub CETVIRI	4	35	7
Scoggins, 2009	III	112	45%	BEV, OX	2	49	1
Mahfud 2009	III	45	40%	BEV, OX/IRI	0	56	29
Kesmodel, 2008	III	125	50%	BEV, OX	0	49	5
Gruenberger, 2008	III	56	36%	BEV, OX	0	20	4
Reddy, 2008	III	96	40%	BEV, OX/IRI	3	40	23
D'Angelica, 2007	III	64	53%	BEV	0	64	NA
Adam, 2007	II	27	NA	CET	3.7	50	37

LOE poziom dowodów naukowych (zgodnie z kryterium ewaluacji); CX, chemioterapia; SH, zapalenie jamy ustnej; SOS, niedrożność zatok wątrobowych; BEV bevacizumab; CAP, kapecytabina; CET, cetuximab; IRI, irynotekan; OX, oksaliplatyna; 5FU, 5-fluorouracyl; FOL, kwas folinowy (leukoworyna); FOLFOX, kwas folinowy, 5-FU, oksaliplatyna; FOLFIRI, kwas folinowy, 5-FU, irynotekan; FOLFOXIRI, kwas folinowy, 5-FU, irynotekan i oksaliplatyna; NA, brak

## Van den Eynde (2009)

Leczenie przerzutów do wątroby w przebiegu nowotworu złośliwego jelita grubego - przegląd literatury.

Metodyka: Nie sprecyzowano metodyki wyszukiwania literatury, zatem przegląd nie spełnia wymogów przeglądu systematycznego. Przytoczone piśmiennictwo jest bogate.

Wnioski: Obecnie (na czas publikacji artykułu) terapia pierwszej linii oparta na irynotekanie/oksalipłatynie/5-FU/LV oraz terapiach celowanych -- podnosi prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie, możliwość dokonania resekcji oraz współczynnik przeżycia.

Na podstawie analizy publikowanych badań (włączając badania retrospektywne) wnioskuje się, że występuje silna korelacja pomiędzy współczynnikiem odpowiedzi na leczenie a możliwością interwencji chirurgicznej na zmianach przerzutowych w wątrobie początkowo nieresekcyjnych.

Badanie II fazy (Zelek, 2003) opisuje 31 pacjentów mających nieresekcyjne przerzuty do wątroby leczonych podawanym dożylnie irynotekaniem oraz 5-FU/LV oraz pirarubicyną podawaną w HAI. Terapia ta skutkowała toksycznością hematologiczną 3 lub 4 rzędu oraz odpowiedzią równą 48% (wg kryteriów WHO). Jedenastu pacjentów (35%) zostało poddanych resekcji wątroby, z czego u 9 pacjentów (29%) w marginesie resekcji nie odnaleziono zmiany nowotworowej. W grupie pacjentów poddanych całkowitej resekcji mediana przeżycia bez nawrotu wynosiła 20,2 miesiące, mediana całkowitego przeżycia na czas wydania raportu nie mogła być jeszcze oszacowana.

Dwu- i trzyletnie przeżycie całkowite wśród pacjentów po przebytej całkowitej resekcji wynosiło odpowiednio 100% i 65%. Ograniczony czas obserwacji oraz niewystępowanie zjawisk towarzyszących ogranicza przeprowadzenie analizy w celu przeprowadzenia prognozy oraz oceny czynników odpowiedzialnych za negatywne skutki interwencji chirurgicznej.

W przypadku występowania nieresekcyjnych zmian przerzutowych, i zmniejszenie zmiany nowotworowej jest wystarczające na potrzeby interwencji chirurgicznej, chemioterapia powinna być zastosowana z myślą o osiągnięciu możliwie najlepszego współczynnika odpowiedzi. W przypadku istnienia zmian resekcyjnych dowody na przeprowadzenie chemioterapii okołoperacyjnej są niejednoznaczne.

## Sabharwal i wsp. (2007)

Chemioterapia adjuwantowa w leczeniu przerzutów raka jelita grubego - przegląd ekspercki

Metodyka: publikacja nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego, jednak zasób cytowanego piśmiennictwa jest bogaty.

### *Rola chemioterapii w resekcji zmian przerzutowych.*

Zgodnie z opinią autorów historycznie wyłącznie wybrana grupa pacjentów mających przerzuty do wątroby miała możliwość poddanie się chirurgicznej resekcji guza celem wyleczenia — zjawisko to dotyczy 10% pacjentów, u których zaobserwowano tego typu zmiany. Nowocześniejsze metody, jak np. przedoperacyjna embolizacja żyły wrotnej w celu zwiększenia rozmiaru narządu, czy współczesna chemioterapia wielolekowa włączając oksalipłatynę, irynotekan oraz 5-FU/LV oraz substancje jak cetuximab i bewacizumab, pozwoliły na zwiększenie liczby resekcji, poprzez zmniejszenie zmiany nowotworowej.

Przytoczone badania porównują skuteczność terapii o zmodyfikowanych schematach zawierających m.in. irynotekan. Autorzy jednak głównie skupiają się na kolejności podawania leków w danych schematach oraz wpływu na efektywność i toksyczność. Na podstawie porównanych badań autorzy nie rekomendują rutynowego podawania irynotekanu w terapii adjuwantowej.

### 6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna

Wyniki badań wtórnych dotyczących także skuteczności leczenia we wskazaniu C78.7 zostały ujęte w rozdziale 6.1.2.1.

### 6.1.2.3. Bezpieczeństwo

## **Bezpieczeństwo stosowania Irynotekanu — opracowane na podstawie ChPL (Irinotecan Strides)**

### *Dawkowanie irynotekanu w szczególnych populacjach pacjentów:*

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: Monoterapia: Dawkę początkową leku należy ustalić w zależności od stężenia bilirubiny we krwi (w przypadku stężenia nieprzekraczającego trzykrotności górnej granicy normy) u pacjentów w stanie ogólnym ocenionym na  $\leq 2$  punkty wg skali czynnościowej WHO. U pacjentów z hiperbilirubinemią i czasem protrombinowym większym niż 50% klirens irynotekanu jest zmniejszony, w związku z czym zwiększone jest ryzyko wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej.

### *Przeciwwskazania:*

- Przewlekłe choroby zapalne jelit i (lub) niedrożność jelit
- Dodatni wywiad w kierunku reakcji nadwrażliwości na irynotekanu chlorowodorek trójwodny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Stężenie bilirubiny większe niż trzykrotność górnej granicy normy.
- Ciężka niewydolność szpiku kostnego.
- Stan ogólny oceniony na  $> 2$  punkty w skali WHO.
- Jednoczesne stosowanie ziela dziurawca
- Laktacja

### *Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:*

Nie można wykluczyć interakcji irynotekanu z lekami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Irinotecan Strides ma działanie hamujące cholinoesterazę, a leki posiadające takie działanie mogą wydłużać czas trwania blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego powodowanej przez suksametonium i antagonizować działanie blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe niedepolaryzujących leków zwiotczających.

W kilku badaniach wykazano, że jednoczesne podawanie leków przeciwdrgawkowych indukujących CYP3A (np. karbamazepiny, fenobarbitalu lub fenytoiny) prowadzi do zmniejszenia ekspozycji na irynotekan, SN-38 i glukuronid SN-38 (SN-38G) i osłabienia efektów farmakodynamicznych. Wpływ tego rodzaju leków przeciwdrgawkowych odzwierciedlał spadek wartości AUC dla SN-38 i SN-38G o 50% lub więcej.

Oprócz indukcji izoenzymów z grupy 3A układu cytochromu P450 pewną rolę w zmniejszaniu ekspozycji na irynotekan i jego metabolity może odgrywać wzmożona glukuronidacja i wzmożone wydalanie z żółcią.

W jednym z badań wykazano, że jednoczesne podawanie irynotekanu z ketokonazolem prowadzi do zmniejszenia wartości AUC dla APC o 87% i zwiększenia wartości AUC dla SN-38 o 109% w porównaniu do stosowania irynotekanu w monoterapii.

Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących wraz z irynotekaniem leki wykazujące działanie hamujące (np. ketokonazol) lub indukujące (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina) metabolizm leków szlakiem izoenzymu 3A4 układu cytochromu P450. Jednoczesne stosowanie irynotekanu z inhibitorem lub induktorem tego szlaku metabolicznego może zmieniać metabolizm irynotekanu, w związku z czym należy tego unikać. W zakrojonym na wąską skalę badaniu farmakokinetycznym ( $n = 5$ ), w którym irynotekan w dawce  $350 \text{ mg/m}^2$  pc. podawany był łącznie z zieleń dziurawca (*Hypericum perforatum*) w dawce 900 mg, odnotowano zmniejszenie stężeń w osoczu czynnego metabolitu irynotekanu — SN-38.

Stosowanie ziela dziurawca prowadziło do zmniejszenia stężenia SN-38 w osoczu. W związku z powyższym nie należy stosować ziela dziurawca jednocześnie z irynotekaniem.

Jednoczesne stosowanie 5-fluorouracylu i kwasu folinowego w schematach wielolekowych nie prowadzi do zmian farmakokinetyki irynotekanu.

Siarczan atazanawiru. Jednoczesne stosowanie siarczanu atazanawiru, który jest inhibitorem CYP3A4 i UGT1A1, może zwiększać ekspozycję układową na czynny metabolit irynotekanu — SN-38. Fakt ten lekarz powinien brać pod uwagę przy jednoczesnym podawaniu tych leków.

Interakcje wspólne dla wszystkich leków cytostatycznych. W nowotworach złośliwych, ze względu na zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowych, powszechne jest stosowanie leków przeciwzakrzepowych. Jeśli wskazane jest stosowanie antagonistów witaminy K, konieczne jest częstsze oznaczanie INR (międzynarodowego współczynnika znormalizowanego) ze względu na niski indeks terapeutyczny tych leków, dużą zmienność wewnątrzosobniczą trombogenności krwi i możliwość występowania interakcji między doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi a lekami przeciwnowotworowymi.

#### *Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane*

Szczepionka przeciw żółtej febrze: ze względu na ryzyko uogólnionej reakcji na tę szczepionkę prowadzącej do zgonu.

#### *Jednoczesne stosowanie niezalecane*

Szczepionki żywe patentowane (z wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej febrze): ze względu na ryzyko rozwoju układowych, potencjalnie prowadzących do zgonu chorób (np. zakażeń). Ryzyko to jest zwiększone u pacjentów, u których z powodu choroby podstawowej stwierdza się obniżoną odporność.

Należy stosować szczepionki inaktywowane, jeśli takowe istnieją (choroba Heinego-Medina).

Fenytoina: ze względu na ryzyko zaostrzenia drgawek wynikających ze zmniejszonego wchłaniania fenytoiny w przewodzie pokarmowym na skutek podawania leków cytostatycznych bądź ze względu na ryzyko nasilenia działań toksycznych z powodu wzmożonego przez fenytoinę metabolizmu wątrobowego.

Jednoczesne stosowanie do rozważenia - Cyklosporyna, akronimu: nadmierna immunosupresja z ryzykiem limfoproliferacyjni.

Nie ma dowodów na to, aby na profil bezpieczeństwa irynotekanu wpływał cetuksymabu i vice versa.

W jednym z badań stwierdzono podobne stężenia irynotekanu u pacjentów otrzymujących w bolusie irynotekan/5FU/FA (irynotekan w dawce 125 mg/m<sup>2</sup> pc., 5FU w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> pc. i leukoweryną w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> pc. podawanych w powtarzanych 6-tygodniowych cyklach, na które składały się 4 tygodnie podawania leków i 2 tygodnie przerwy w podawaniu leków) bez bewacyzumabem i z bewacyzumabem. Stężenia w osoczu aktywnego metabolitu irynotekanu — SN-38 — analizowano w podgrupie pacjentów (u około 30 na grupę badaną). Stężenia SN-38 były średnio 33% większe u pacjentów otrzymujących w bolusie irynotekan/5-FU/FA w skojarzeniu z bewacyzumabem od stężeń stwierdzanych u pacjentów otrzymujących w bolusie irynotekan/5-FU/FA bez bewacyzumabem. Z powodu dużej zmienności międzyosobniczej i niewielkiej liczebności grup nie ma pewności, czy zaobserwowane zwiększenie stężenia SN-38 spowodowane było stosowaniem bewacyzumabu. W grupie otrzymującej bewacyzumab stwierdzono niewielkie zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w postaci biegunki i leukopenii 3./4. stopnia nasilenia.

U pacjentów otrzymujących irynotekan/5-FU/FA w skojarzeniu z bewacyzumabem odnotowano więcej przypadków zmniejszenia dawki irynotekanu.

U pacjentów, u których wystąpiła cieciska biegunka, leukopenia lub neutropenię przy skojarzonym stosowaniu bewacyzumabem i irynotekanu, dawkę tego drugiego należy modyfikować w sposób opisany w punkcie 4.2.

#### *Wpływ na płodność, ciążę i laktację*

##### *Ciąża*

Brak danych dotyczących stosowania irynotekanu u kobiet w ciąży. Wykazano, że irynotekan wykazuje

działanie embriotoksyczne i teratogenne u zwierząt. W oparciu o wyniki badań na zwierzętach i mechanizm działania irynotekanu stwierdza się, że substancji tej nie należy stosować w ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. W każdym indywidualnym przypadku należy bezwzględnie przeanalizować korzyści wynikające ze stosowania leku i ryzyko dla płodu.

#### *Kobiety w wieku rozrodczym*

Mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie i do 1 miesiąca i 3 miesięcy po leczeniu odpowiednio.

#### *Płodność:*

Brak danych dotyczących wpływu irynotekanu na płodność u ludzi. U zwierząt udokumentowano niepożądany wpływ irynotekanu na płodność potomstwa.

#### *Karmienie piersią:*

Nie wiadomo, czy irynotekan przenika do mleka kobiecego. U samic szczura w okresie laktacji irynotekan znakowany węglem C-14 wykrywano w mleku. W związku z tym, że względu na możliwość występowania reakcji niepożądanych u karmionych piersią niemowląt, podczas leczenia irynotekaniem należy przerwać karmienie piersią.

#### *Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn*

Pacjentów należy ostrzec o możliwości wystąpienia zawrotów głowy lub zaburzeń widzenia, które mogą wystąpić w okresie 24 godzin po podaniu leku, a także poradzić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn, jeśli objawy te wystąpią.

#### *Działania niepożądane*

Działania niepożądane wyszczególnione w tym punkcie dotyczą irynotekanu. Nie ma dowodów na to, aby na profil bezpieczeństwa irynotekanu wpływał cetuksymabu i vice versa. W przypadku skojarzonego stosowania irynotekanu z cetuksymabem należy spodziewać się dodatkowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem cetuksymabu (np. zmian trądzikopodobnych u 88% pacjentów). W celu uzyskania informacji na temat działań niepożądanych irynotekanu stosowanego w skojarzeniu z cetuksymabem należy zapoznać się również z charakterystyką produktu leczniczego dotyczącą cetuksymabu.

W celu uzyskania informacji na temat działań niepożądanych irynotekanu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego dotyczącą bewacyzumabem.

Poniżej wymieniono działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekaniem oprócz działań niepożądanych stwierdzanych w przypadku stosowania kapecytabiny w monoterapii lub stwierdzane z większą częstością występowania w porównaniu do częstości występowania w przypadku stosowania kapecytabiny w monoterapii. Bardzo częste, wszystkie stopnie nasilenia: zakrzepica/zatorowość. Częste, wszystkie stopnie nasilenia: reakcje nadwrażliwości, niedokrwienie/zawał mięśnia sercowego. Częste, 3. i 4. stopień nasilenia: gorączka neurogeniczna. W celu uzyskania pełnych informacji na temat działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kapecytabiny należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego dotyczącą tego leku.

Poniżej wymieniono działania niepożądane 3. i 4. stopnia nasilenia obserwowane u pacjentów leczonych kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekaniem i bewacyzumabem, oprócz działań niepożądanych stwierdzanych w przypadku stosowania kapecytabiny w monoterapii lub stwierdzane z większą częstością występowania w porównaniu do częstości występowania w przypadku stosowania kapecytabiny w monoterapii. Częste, 3. i 4. stopień nasilenia: neutropenia, zakrzepica/zatorowość, nadciśnienie tętnicze i niedokrwienie/zawał mięśnia sercowego. W celu uzyskania pełnych informacji na temat działań niepożądanych kapecytabiny i bewacyzumabu należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego dotyczącą każdego z tych leków.

Wymienione poniżej działania niepożądane charakteryzujące się możliwym lub prawdopodobnym związkiem przyczynowo-skutkowym z podawaniem irynotekanu stwierdzono u 765 pacjentów przyjmujących irynotekan w zalecanej dawce 350 mg/m<sup>2</sup> pc. w monoterapii oraz u 145 pacjentów leczonych irynotekaniem w skojarzeniu z 5FU/FA w schemacie co 2 tygodnie w zalecanej dawce 180 mg/m<sup>2</sup> pc.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są wczesna i opóźniona biegunka, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, łysienie i gorączka bez zakażenia. Działania toksyczne wymagające zmniejszenia dawkowania i ciężkie działania niepożądane wymagające natychmiastowej pomocy lekarskiej obejmują uporczywą wczesną i opóźnioną biegunkę o dużym nasileniu, neutropenię, nudności i (lub) wymioty, a także zaburzenia oddychania.

Częstości występowania działań niepożądanych: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

#### *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*

Niezbyt często: U pacjentów chorujących na posocznicę obserwowano niewydolność nerek, nadciśnienie tętnicze lub niewydolność krążeniową.

#### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Neutropenia jest działaniem toksycznym ograniczającym dawkowanie. Neutropenia była odwracalna i nie była kumulacyjna; mediana liczby dni do najniższej wartości liczby neutrofilii wynosiła 8 dni zarówno w przypadku stosowania irynotekanu w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami.

#### *Monoterapia:*

Bardzo często: Neutropenia stwierdzana była u 78,7 % pacjentów, a u 22,6 % pacjentów była to neutropenia ciężka (liczba neutrofilii  $< 500/\text{mm}^3$ ). W 18 % kwalifikujących się do oceny cyklach leczenia liczba neutrofilii zmniejszała się do wartości mniejszej niż  $1000/\text{mm}^3$ , z czego w 7,6 % liczba neutrofilii zmniejszała się do wartości mniejszej niż  $500/\text{mm}^3$ . Całkowitą normalizację liczby neutrofilii zwykle uzyskiwano do 22. dnia cyklu. Niedokrwistość stwierdzano u około 58,7% pacjentów (przy czym u 8% stężenie hemoglobiny było mniejsze niż 8 g/dl, a u 0,9% – mniejsze niż 6,5 g/dl). Epizody zakażeń występowały u około 10,3% pacjentów (w 2,5% cykli leczenia), towarzyszyła im ciężka neutropenia u około 5,3% pacjentów (w 1,1% cykli leczenia); epizody te doprowadziły do zgonu w dwóch przypadkach. Często: Gorączkę z ciężką neutropenią stwierdzano u 6,2 % pacjentów (w 1,7 % cykli leczenia). Małopłytkowość (liczba płytek  $< 100\ 000/\text{mm}^3$ ) stwierdzana była u 7,4 % pacjentów i w 1,8% cykli leczenia, przy czym u 0,9% pacjentów (w 0,2% cykli leczenia) liczba płytek wynosiła  $\leq 50\ 000/\text{mm}^3$ . U prawie wszystkich pacjentów liczba płytek ulegała normalizacji do 22. dnia cyklu.

#### *Leczenie skojarzone:*

Bardzo często: Neutropenia stwierdzana była u 82,5% pacjentów, a u 9,8% pacjentów była to neutropenia ciężka (liczba neutrofilii  $< 500/\text{mm}^3$ ). W 67,3% kwalifikujących się do oceny cyklach leczenia liczba neutrofilii osiągała wartości mniejsze niż  $1000/\text{mm}^3$ , z czego w 2,7% liczba neutrofilii zmniejszała się do wartości mniejszej niż  $500/\text{mm}^3$ . Całkowitą normalizację liczby neutrofilii zwykle uzyskiwano w ciągu 7 do 8 dni. Niedokrwistość stwierdzano u 97,2 % pacjentów (przy czym u 2,1% stężenie hemoglobiny było mniejsze niż 8 g/dl). Małopłytkowość (liczbę płytek  $< 100\ 000/\text{mm}^3$ ) stwierdzano u 32,6% pacjentów (w 21,8% cykli leczenia). Nie stwierdzono ani jednego przypadku ciężkiej małopłytkowości (liczby płytek  $< 50\ 000/\text{mm}^3$ ). Często: Gorączkę z ciężką neutropenią stwierdzano u 3,4% pacjentów (w 0,9% cykli leczenia). Epizody zakażeń występowały u około 2% pacjentów (w 0,5% cykli leczenia), towarzyszyła im ciężka neutropenia u około 2,1% pacjentów (w 0,5% cykli leczenia); epizody te doprowadziły do zgonu w jednym przypadku. Bardzo rzadko: W okresie po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano jeden przypadek małopłytkowości obwodowej z obecnością przeciwciał przeciwplateletaryjnych.

#### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Niezbyt często: Łagodne reakcje alergiczne.

Rzadko: Reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne.

#### *Zaburzenia układu nerwowego*

Bardzo rzadko: Odwracalne zaburzenia mowy związane z wlewem irynotekanu.



### *Zaburzenia serca*

Rzadko: Opisywano przypadki podwyższonego ciśnienia tętniczego w trakcie lub po zakończeniu infuzji dożylniej.

### *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

Niezbyt często: Śródmiąższowa choroba płuc objawiająca się naciekami w płucach. Wśród wczesnych objawów opisywano duszność.

### *Zaburzenia żołądka i jelit*

#### *Opóźniona biegunka*

Biegunka (pojawiająca się po upływie pierwszych 24 godzin po podaniu leku) jest działaniem toksycznym ograniczającym dawkę leku Irinotecan Strides.

#### *Monoterapia:*

Bardzo często: Ciężką biegunkę obserwowano u 20% pacjentów stosujących się do zaleceń dotyczących postępowania w przypadku wystąpienia biegunki. W 14% kwalifikujących się do oceny cykli leczenia występowała ciężka biegunka. Mediana czasu pojawienia się pierwszego płynnego stolca wynosiła 5 dni po wlewie irynotekanu.

#### *Leczenie skojarzone:*

Bardzo często: Ciężką biegunkę obserwowano u 13,1% pacjentów stosujących się do zaleceń dotyczących postępowania w przypadku wystąpienia biegunki. W 3,9% kwalifikujących się do oceny cykli leczenia występowała ciężka biegunka.

Niezbyt często: Opisywano przypadki rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego, przy czym jeden przypadek udokumentowano bakteriologicznie (*Clostridium difficile*).

#### *Nudności i wymioty*

#### *Monoterapia:*

Bardzo często: Nudności i wymioty charakteryzowały się dużym nasileniem u około 10% pacjentów otrzymujących leki przeciwwymiotne.

#### *Leczenie skojarzone:*

Często: W przypadku leczenia skojarzonego stwierdzano mniejszą częstość występowania ciężkich nudności i ciężkich wymiotów (odpowiednio u 2,1% i 2,8% pacjentów).

#### *Odwodnienie*

Często: Epizody odwodnienia często związane z biegunką i (lub) wymiotami. Niezbyt często: U pacjentów, u których wystąpiły epizody odwodnienia związane z biegunką i (lub) wymiotami, obserwowano przypadki niewydolności nerek, niedociśnienia lub niewydolności krążeniowej.

#### *Inne zaburzenia żołądka i jelit*

Często: Zaparcia związane ze stosowaniem irynotekanu i (lub) loperamidu stwierdzano: w przypadku monoterapii: u mniej niż 10% pacjentów, w przypadku leczenia skojarzonego: u 3,4% pacjentów. Niezbyt często: Niedrożność jelit, niedrożność porażenna jelit lub krwawienie z przewodu pokarmowego. Rzadko: Zapalenie jelita grubego, w tym zapalenie kątnicy, niedokrwienne i wrzodziejące zapalenie jelita grubego i perforacja jelita. Ze stosowaniem irynotekanu wiązały się przypadki objawowego lub bezobjawowego zapalenia trzustki. Inne łagodne objawy obejmują jadłowstręt, ból brzucha i zapalenie błon śluzowych.

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Bardzo często: Odwracalne łysienie. Niezbyt często: Łagodne reakcje skórne.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: Wśród wczesnych objawów opisywano bolesne kurcze mięśni i parestezje.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Gorączka bez zakażenia i bez towarzyszącej ciężkiej neutropenii występowała u 12% pacjentów leczonych irynotekaniem w monoterapii.

#### *Ostry zespół cholinergiczny*

Ciężki przemijający ostry zespół cholinergiczny obserwowano u 9% pacjentów poddawanych monoterapii i u 1,4% pacjentów poddawanych leczeniu skojarzonemu. Główne objawy tego zespołu to: wczesna biegunka oraz wiele innych objawów, takich jak ból brzucha, zapalenie spojówek, nieżyt nosa, niedociśnienie, rozszerzenie naczyń, wzmożona potliwość, dreszcze, złe samopoczucie, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, zwężenie źrenic, łzawienie oraz wzmożone wydzielanie śliny podczas wlewu irynotekanu chlorowodoru trójwodnego lub w okresie pierwszych 24 godzin po zakończeniu wlewu. Objawy te ustępują po podaniu atropiny.

Oslabienie obserwowano u mniej niż 10% pacjentów poddawanych monoterapii i u 6,2% pacjentów poddawanych leczeniu skojarzonemu. Nie wykazano w sposób jednoznaczny związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem irynotekanu a tymi objawami. Gorączka bez zakażenia i bez towarzyszącej ciężkiej neutropenii występowała u 6,2% pacjentów poddawanych leczeniu skojarzonemu.

Niezbyt często: Notowano łagodne reakcje w miejscu podania.

#### *Badania diagnostyczne*

Bardzo często: Podczas leczenia skojarzonego obserwowano przemijające zwiększenie (1. i 2. stopnia nasilenia) aktywności w surowicy AlAT (aminotransferazy alaninowej) u 15% pacjentów, AspAT (aminotransferazy asparaginianowej) u 11% pacjentów, fosfatazy alkalicznej u 11% pacjentów bądź przemijające zwiększenie (1. i 2. stopnia nasilenia) stężenia bilirubiny w surowicy u 10% pacjentów – przy nieobecności postępujących przerzutów do wątroby.

Często: Podczas monoterapii obserwowano przemijające i łagodne zwiększenie aktywności aminotransferaz u 9,2 % pacjentów, fosfatazy alkalicznej u 8,1% pacjentów bądź przemijające i łagodne zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy u 1,8% pacjentów – przy nieobecności postępujących przerzutów do wątroby. U 7,3% pacjentów obserwowano przemijające i łagodne zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Podczas leczenia skojarzonego u 1% pacjentów obserwowano przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy 3. stopnia (nie odnotowano ani jednego przypadku zwiększenia stężenia bilirubiny w surowicy do 4. stopnia nasilenia). Rzadko: Hipokaliemia i hiponatremia związane głównie z biegunką i wymiotami. Bardzo rzadko: Zwiększenie aktywności amylazy i (lub) lipazy.

#### *Przedawkowanie*

Opisywano przypadki przedawkowania po podaniu dawek sięgających około dwukrotności zalecanej dawki leczniczej, co może prowadzić do zgonu. Najistotniejszymi ze zgłaszanych działań niepożądanych były ciężka neutropenia i ciężka biegunka.

Nie jest znana odtrutka na irynotekan. Należy wdrożyć maksymalne leczenie objawowe w celu zapobieżenia odwodnieniu spowodowanemu biegunką oraz odpowiednie leczenie w przypadku wystąpienia powikłań w postaci zakażeń.

#### **Robinson i wsp. (2012)**

Uszkodzenie wątroby na skutek chemioterapii pacjentów cierpiących na przerzutową formę nowotworu złośliwego jelita grubego do wątroby.

Metodyka: Meta-analiza oraz przegląd systematyczny literatury opublikowanej pomiędzy 1 stycznia 1996 a 31 lipca 2011 w bazach Medline, Embase oraz Cochrane. Ostatecznie włączono do analizy 28 badań. Jakość badań została określona na podstawie skali Newcastle-Ottawa. Stopień wiarygodności rekomendacji został określony na podstawie skali Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Większość badań została oceniona na poziomie jakości 2b lub wyższym. Większość włączonych badań miała charakter obserwacyjny. Autorzy zwracają uwagę na możliwość występowania tych samych pacjentów w różnych badaniach włączonych do analizy.

Badanie porównuje chemioterapię neoadjuwantową z podziałem na dwa schematy terapeutyczne zawierające oksaliplatinę oraz irynotekan.

Wnioski: Terapia neoadjuwantowa jest związana z uszkodzeniem wątroby, jednak jest ono specyficzne dla wybranego schematu chemioterapii. W konsekwencji uszkodzenie wątroby może mieć wpływ na śmiertelność okołoperacyjną. Terapia w oparciu o schemat zawierający irynotekan może doprowadzić do tłuszczowego zapalenia wątroby, a oksaliplatinę niedrożności zatok wątrobowych.

W przypadku zastosowania irynotekanu oszacowane ryzyko występowania stłuszczenia wątroby u ponad 30% pacjentów nie nosiło znamion istotności statystycznej RR 2,51; 95%CI 0,79-7,90, p=0,12. W przypadku występowania tłuszczowego zapalenia wątroby ryzyko relatywne było znacznie wyższe oraz statystycznie istotne RR 3,45, 95%CI 1,12-10,62, z wartością NNH (number needed to harm) wynoszącą 12 pacjentów — jeden na 12 pacjentów leczonych schematem zawierającym irynotekan rozwinięte tłuszczowe zapalenie wątroby.

W przypadku niedrożności zatok wątroby wartość ryzyka relatywnego dla terapii zawierającej irynotekan wynosi 1,11; 95 % CI 0,65–1,90; p = 0,70.

Tabela 25. Porównanie wpływu chemioterapii przedoperacyjnej zawierającej irynotekan na występowanie stłuszczenia wątroby (>30%).

Badanie	Chemioterapia irynotekaniem		Bez chemioterapii irynotekaniem		Waga	RR (95%CI)
	Liczba pacjentów rozwijających stłuszczenie wątroby	N	Liczba pacjentów rozwijających stłuszczenie wątroby	N		
Gomez-Ramirez 2010	4	7	1	23	17%	13.14 (1,74-99,21)
Pawlik 2007	15	65	2	59	23,1%	8,05 (1,93-33,58)
Ryan 2010	5	50	22	202	28,2%	0,92 (0,37-2,30)
Vauthey 2006	9	94	14	158	30,7%	1,08 (0,49-2,40)
<b>Razem</b>	<b>33</b>	<b>206</b>	<b>39</b>	<b>442</b>	<b>100%</b>	<b>2,51 (0,79-7,9)</b>

Tabela 26. Porównanie wpływu terapii zawierającej irynotekan na występowanie tłuszczowego zapalenia wątroby.

Badanie	Chemioterapia irynotekaniem		Bez chemioterapii irynotekaniem		Waga	RR (95%CI)
	Liczba pacjentów z tłuszczowym zapaleniem wątroby	N	Liczba pacjentów z tłuszczowym zapaleniem wątroby	N		
Gomez-Ramirez 2010	2	7	0	23	12,4%	15 (0,8-280,64)
Pawlik 2007	2	55	0	57	11,8%	5,18 (0,25-105,49)
Ryan 2010	1	50	7	202	21,3%	0,58 (0,07-4,58)
Tamandi 2011	0	8	0	35		obliczenie niemożliwe
Vauthey 2006	19	94	7	158	54,6%	4,56 (1,99-10,44)

<b>Razem</b>	<b>24</b>	<b>214</b>	<b>14</b>	<b>475</b>	<b>100%</b>	<b>3,45 (1,12-10,62)</b>
--------------	-----------	------------	-----------	------------	-------------	--------------------------

Tabela 27. Porównanie wpływu terapii zawierającej irynotekan na niedrożności zatok wątrobowych.

Badanie	Chemioterapia irynotekaniem		Bez chemioterapii irynotekaniem		Waga	RR (95%CI)
	Liczba pacjentów rozwijających niedrożność zatok wątrobowych	N	Liczba pacjentów rozwijających niedrożność zatok wątrobowych	N		
Gomez-Ramirez 2010	0	7	1	23	3%	1,0 (0,05-22,18)
Makowiec	6	12	17	34	66,9%	1,0 (0,52-1,93)
Pawlik 2007	2	55	0	53	3,2%	4,82 (0,24-98,13)
Ryan 2010	2	50	12	202	13,5%	0,67 (0,16-2,91)
Tamandi	0	8	0	35		Obliczenie niemożliwe
Vauthey 2006	4	94	3	158	13,3%	2,24 (0,51-9,80)
<b>Razem</b>	<b>14</b>	<b>226</b>	<b>33</b>	<b>505</b>	<b>100%</b>	<b>1,11 (0,65-1,90)</b>

### Quan i wsp. (2012); Khan i wsp. (2009)

Rola resekcji wątroby w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego — przegląd systematyczny.

Metodyka: Przegląd systematyczny artykułów opublikowanych między 1995 r. a 2010 r. na podstawie baz Medline oraz Embase.

Autorzy wskazują na 9 badań, które odnoszą się do uszkodzenia wątroby na skutek chemioterapii adjuwantowej. Schematy w oparciu o irynotekan związane są z podwyższonym ryzykiem występowania tłuszczowego zapalenia wątroby. Niemniej, wpływ na śmiertelność okołoperacyjną nie został jednoznacznie stwierdzony w przeanalizowanych wynikach badań. W 4 badaniach wskazano na śmiertelność na skutek terapii irynotekaniem bądź oksaliplatyną, w jednym wskazano na wzrost ryzyka na skutek zastosowania irynotekanu. W innych 3 badaniach nie stwierdzono wzrostu ryzyka śmierci, a pozostałych 2 brak wpływu chemioterapii na punkty końcowe.

Autorzy przeglądu wnioskują, że chemioterapia okołoperacyjna ma pozytywny wpływ na przebieg leczenia u pacjentów przechodzących resekcję wątroby; pacjenci z wtórnym nieresekcyjnym nowotworem wątroby poddani chemioterapii mają szansę na lepsze wyniki leczenia po przeprowadzeniu późniejszej resekcji.

### Cleary i wsp. (2009)

Powiązanie hepatotoksyczności z przedoperacyjną chemioterapią u pacjentów cierpiących na przerzutową formę nowotworu jelita grubego do wątroby.

Metodyka: artykuł ma charakter przeglądu literatury, niemniej nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego. Przytoczone piśmiennictwo jest bogate.

Autorzy wnioskują jednoznacznie, że chemioterapia zawierająca w swoim schemacie irynotekan prowadzić może do tłuszczowego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do wystąpienia niewydolności wątroby. Przeanalizowane wyniki sugerują, że istnieje silna asocjacja pomiędzy stosowaniem irynotekanu a niewydolnością po przeprowadzeniu resekcji. Brakuje jednak dostatecznych dowodów dotyczących wpływu powikłań związanych z terapią irynotekaniem na śmiertelność.

Tabela 28. Zestawienie danych dot. hepatotoksyczności wywołanej przedoperacyjną chemioterapią.

Patologia	Chemioterapia	Działania niepożądane
Stłuszczenie wątroby	5-FU	Niewydolność wątroby
	Irynotekan	Powikłania infekcyjne
	Oksaliplatyna	Wyciek żółci
Tłuszczowe zapalenie wątroby	Irynotekan	Niewydolność wątroby
Niedrożność zatok wątrobowych	Oksaliplatyna	Powikłania zw. z przewodami żółciowymi
		Niewydolność wątroby
		Wzrost przetoczeń okołoperacyjnych

### Choti (2009)

Hepatotoksyczność związana z chemioterapią - przegląd edukacyjny literatury.

Obecnie stosowane schematy chemioterapeutyczne wykorzystujące oksaliplatynę i irynotekan w połączeniu 5-FU/LV lub kapecytabinę dają obiecujące wyniki w leczeniu złośliwego nowotworu jelita grubego z przerzutami, z odpowiedzią na leczenie rzędu 50% i medianą przeżycia ok 2 lat. Zastosowanie terapii celowanych poprawia prognozę szczególnie w przypadku zmian przerzutowych.

### Papmichael (2009)

Leczenie wczesnego raka jelita grubego u pacjentów w podeszłym wieku: rekomendacje ekspertów międzynarodowego towarzystwa onkologii żołądka (SIOG).

Rekomendacje oparte o porozumienia panelu specjalistów z dziedzin: geriatricznej, chirurgii, radiologii onkologicznej i onkologii klinicznej.

Opracowanie rekomendacji było sponsorowane przez firmę Pfizer. Wersja wstępna została opracowana przez SIOG.

Autorzy rekomendacji przytaczają analizy z trzech wybranych badań randomizowanych (Douillard, 2000; Kohne, 2005; Saltz, 2000) porównujących leczenie w zaawansowanych zmianach przerzutowych (między innymi dot. przerzutów do wątroby) w dwóch grupach wiekowych: starszych ( $\geq 70$  r.ż.m, N=249) oraz poniżej 70 r.ż. (N=1010). Dane poddane analizie pochodzą z dwóch ramion badań: 5-FU/LV oraz 5-FU/LV/irynotekan.

Analiza toksyczności wykazuje brak istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami wiekowymi, za wyjątkiem występowania marginalnie zwiększonej częstości występowania ciężkiej neutropenii (3 stopień toksyczności lub wyższy) wśród starszej grupy wiekowej pacjentów otrzymujących wyłącznie 5-FU/LV. Różnica ta nie została zaobserwowana w grupie otrzymującej 5-FU/LV/irynotekan. W początkowym etapie podawania (pierwsze tygodnie) chemioterapii zaobserwowano spadek całkowitego przeżycia w grupie pacjentów otrzymujących leki w 5-FU/LV/irynotekan w bolusie. W ogólnym ujęciu stopień toksyczności był zbliżony w obydwu grupach wiekowych, podobnie jak w przypadku schematu 5-FU/LV/irynotekan.

## Loupakis (2009)

Badanie II fazy schematu sekwencyjnego podania cisplatyny z 5-fluorouracylem/leukoworyną (5-FU/LV) następującym podaniem irynotekanu z 5-FU/LV oraz docetaxelu i 5-FU/LV u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

Rodzaj badania: II fazy, przerzutowa forma gruczolakoraka daje przerzuty do wątroby, dlatego też badanie zostało włączone do analizy.

Nie sprecyzowano czy autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. Sponsor badania: Gruppo Oncologico Nord-Ovest (G.O.N.O.).

Kryteria włączenia: Populacja: pacjenci z histologicznie potwierdzonym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, przynajmniej jedna mierzalną zmianę wg kryteriów (REST), wiek pomiędzy 18 a 75 rokiem życia, status oceny stanu zdrowia równy 1 wg Eastern Cooperative Oncology Group dla pacjentów w wieku niższym bądź równym 70 lat, status równy zero dla pacjentów w wieku 71-75, oczekiwane przeżycie co najmniej 3 lata, bez poprzedniego leczenia paliatywnego (poprzedzająca terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa była dopuszczalna jeżeli była zaordynowana co najmniej 12 miesięcy przed końcem terapii i kolejnym nawrotem), przynajmniej 6 tygodni między nawrotem a ostatnią radioterapią oraz co najmniej 3 tygodnie od zabiegu chirurgicznego, prawidłowe wskaźniki szpiku kostnego, poziom hemoglobiny  $\geq 9$  g/dl, liczba neutrofilii  $\geq 2 \times 10^9$  /l, brak transfuzji przez ostatnie 2 tygodnie, liczba płytek  $\geq 100 \times 10^9$ /l, kreatynina  $\leq 1,25$ , całkowita bilirubina  $\leq 1,5$  maksimum wskazania w normie, AST i ALAT  $\leq 1,5$  wielkości górnego wskaźnika normy, ALP  $\leq 2,5$  wielkości górnego wskaźnika normy, za wyjątkiem występowania przerzutów do kości bez występowania zmian w wątrobie.

Kryteria wyłączenia: uprzednie leczenie związkami platyny, przerzuty do CUN, uprzednie choroby nowotworowe w ciągu ostatnich 5 lat za wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry lub raka in situ szyjki macicy, niedrożność jelit, przebyte zapalenie narządów wewnętrznych, rozległa resekcja jelit.

Interwencja: (podawanie sekwencyjne) 9 cykli leczenia powtarzanej co 2 tyg. Pierwsze 3 cykle zawierały cisplatynę  $50\text{mg}/\text{m}^2$  i.v. przez 30 min pierwszego dnia, następnie leukoworyna  $200\text{mg}/\text{m}^2$  przez 2h, następnie 5-FU  $3200\text{mg}/\text{m}^2$  podawany przez 48 h — CFL. Cykl czwarty i szósty zawierały irynotekan  $180\text{mg}/\text{m}^2$  i.v. przez 60 min 1. dnia, następnie leukoworyna  $200\text{mg}/\text{m}^2$  podawana przez 2h, następnie 5-FU  $3200\text{mg}/\text{m}^2$  podawany przez 48h — IrFL. Ostatnie 3 cykle zawierały docetaxel  $50\text{mg}/\text{m}^2$  i.v. przez 60 min pierwszego dnia, następnie LV  $200\text{mg}/\text{m}^2$  przez 2h, następnie 5-FU  $3200\text{mg}/\text{m}^2$  podawanego przez 48 h — DFL.

Komparator: schemat zawierający cisplatynę i 5-FU

Łącznie włączono do badania 46 pacjentów — średni wiek 61 lat (37-75 r.ż.). U wszystkich pacjentów obecne były zmiany przerzutowe: 57% (26) do wątroby, 11% (5) do płuc, 50% (23) pacjentów miało zmiany w węzłach chłonnych, 37% (17) rozsiew do otrzewnej.

Wyniki: rokowanie w przebiegu zaawansowanej formy raka żołądka jest niewielkie, zatem terapia paliatywna jest najlepszą z dostępnych terapii. Kombinacja 5-FU oraz cisplatyny nadal jest rozwiązaniem kompromisowym pomiędzy efektywnością leczenia oraz tolerancją na leczenie, dlatego też został wybrana jako terapia referencyjna w wielu badaniach III fazy. Na podstawie trzech badań randomizowanych (Dank i wsp. 2008; Bouche i wsp. 2004; Moehler i wsp. 2005) testujących kombinacje podawania 5-FU oraz irynotekanu a także badania klinicznego III fazy opartego o leczenie irynotekaniem z wysoką dawką 5-FU i leukoworyny (IF) lub cisplatyny (CF) (333 pacjentów), wynioskowane, że schemat IF nie wykazał większej skuteczności niż zawierający cisplatynę w odniesieniu do ilości czasu do remisji (5 miesięcy vs. 4,2 miesięcy), mediany całkowitego czasu przeżycia (9 miesięcy vs. 8,7 miesięcy) oraz współczynnika odpowiedzi 31,8% vs. 25,8%. Zaobserwowano jednak zmniejszoną toksyczność, przy wzmożonej bieguncie (3-4 stopień toksyczności) w leczeniu IF, a częstość występowania 3-4 stopnia toksyczności zapalenia żołądka, gorączki neutropenicznej była istotnie niższa. Zgodnie z przytoczoną meta-analizą (Catalano 2009) schematy terapeutyczne w oparciu o irynotekan nie przynoszą statystycznie istotnej poprawy względem schematu referencyjnego biorąc pod uwagę przeżycie w pierwszym miesiącu oraz niższy odsetek zgonów na skutek chemioterapii. Reasumując terapia zawierająca irynotekan jest równie skuteczna jak terapia zawierająca cisplatynę jednak charakteryzuje ją inny profil toksyczności.

Autorzy dokonali także porównania terapii zawierającej irynotekan i docetaxel wraz z 5-FU oraz cisplatyny w leczeniu pierwszej linii zaawansowanej przerzutowej formy raka żołądka. Mediana przeżycia bez progresji wynosiła 6,8 miesiący oraz 11 miesięcy całkowitego przeżycia w porównaniu do innych schematów terapeutycznych w badaniach III fazy, co przemawia na korzyść tych pierwszych.

Sekwencyjne leczenie pierwszej linii z podawaniem infuzyjnym 5-FU oraz cisplatyny, irynotekanu oraz docetaxelu prowadzi do obiecujących wyników pod względem efektywności, a szczególnie toksyczności, w porównaniu do standardowych schematów terapeutycznych opartych o docetaxel.

Tabela 29. Główne hematologiczne oraz nie-hematologiczne objawy toksyczności.

Schemat leczenia	Objawy toksyczności	Stopień 1-2 (%)	Stopień 3-4 (%)
CFL (46 pacjentów)	Mdłości - wymioty	62-9	0
	Biegunka	22	2
	Zapalenie jamy ustnej	24	0
	Neutropenia	29	13
	Gorączka neutropeniczna	-	2
	Trombocytopenia	18	0
	Anemia	58	0
	IrFL (42 pacjentów)	Mdłości - wymioty	43-10
Biegunka		36	2
Zapalenie jamy ustnej		38	5
Neutropenia		33	17
Trombocytopenia		7	0
Anemia		52	0
DFL (37 pacjentów)	Mdłości - wymioty	19-5	0
	Diarrhoea	16	0
	Stomatitis	35	5
	Neutropenia	32	22
	Trombocytopenia	3	0
	Anemia	54	0
Razem (46 pacjentów)	Mdłości - wymioty	73-16	2-0
	Biegunka	42	4
	Zapalenie jamy ustnej	51	9
	Neutropenia	31	38
	Gorączka neutropeniczna	-	2
	Trombocytopenia	18	0
	Anemia	69	0

## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Stosowanie irynotekanu w nowotworze złośliwym jądra nie jest uzasadnione z powodu braku dowodów naukowych, natomiast stosowanie irynotekanu we wtórnym złośliwym nowotworze wątroby jest uzasadnione ponieważ, przerzuty w wątrobie powstają najczęściej w przypadku raka jelita grubego, raka trzustki, raka żołądka, raka piersi, raka płuca i czerniaka. W większości wymienionych nowotworów pierwotnych (rak jelita grubego, rak trzustki, rak żołądka, rak płuca) **irynotekan wykazuje znaczącą aktywność przeciwnowotworową i powinien być stosowany w przypadku stwierdzenia obecności przerzutów w wątrobie.**

Źródło: stanowisko prof. Maciej Krzakowski

### 7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Problem decyzyjny

**Problem decyzyjny:** zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Irynotekan koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniach: ostra wtórny nowotwór złośliwy wątroby i nowotwór złośliwy jądra.

**Tryb zlecenia:** art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

**Dodatkowe informacje:** pismem z dnia 02.10.2013 roku znak MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: 27 substancji czynnych, w tym Irynotekanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C62 i C78.7 (nowotwór złośliwy jądra i wtórny nowotwór złośliwy wątroby).

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz opinii ekspertów, a w zakresie oceny farmakoeconomicznej - ograniczenie do analizy danych epidemiologicznych oraz danych zgromadzonych przez NFZ.

Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 17.10.2013 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-33/DJ/13.

#### Problem zdrowotny

##### C62.0: nowotwór złośliwy jądra

TC występuje rzadko i stanowi około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn. Potoczne określenie "rak jądra" obejmuje całą grupę nowotworów, które można podzielić na nowotwory zarodkowe i niezarodkowe. Przeważającą większość guzów jądra (90-99%) stanowią nowotwory zarodkowe. Rak jądra rozpoznaje się zwykle pomiędzy 25. a 40. rokiem życia, a u mężczyzn w wieku 15–35 lat jest to najczęstszy nowotwór złośliwy. Nasieniaki dotyczą zwykle mężczyzn między 25. a 45. rokiem życia, a nienasieniaki występują najczęściej w wieku 15–30 lat.

Przebieg jest gwałtowny – szybko powstają do okolicznych węzłów chłonnych towarzyszących naczyniom powrozka nasiennego, potem żyły głównej dolnej, a dalej przerzuty odległe do śródpiersia i węzłów chłonnych nadobojczykowych, do płuc i innych narządów.

Leczenie uzależnione jest od stopnia zaawansowania, oraz rokowania. Jednak pierwszym etapem leczenia jest orchidektomia, czyli amputacja zajętego jądra z dostępu przez pachwinę. Postępowanie pooperacyjne zależy od zaawansowania choroby, które powinno być określone przed operacją lub bezpośrednio po niej. Ponadto istotną rolę odgrywa zakwalifikowanie pacjenta do jednej z grup rokowniczych i obecność czynników ryzyka.. Jeżeli chodzi o I linię leczenia to wygląda następująco: bleomycyna, etopozyd,



cisplatyna, ifosfamid. Kolejne linie leczenia – substancje wymienione wyżej, oraz winblastyna, paklitaksel, gemcytabina i oksaliplatyna.

### **C78.7 – wtórny nowotwór złośliwy wątroby**

Częstość występowania przerzutów w wątrobie wynosi ok 40%, wśród przebadanych zgonów z powodu nowotworu. Około połowę stanowią przerzuty krwiopochodne, ze względu na przepływ krwi w układzie wrotnym. Nowotworem dającym najczęściej przerzuty do wątroby jest rak okrężnicy i odbytnicy, który stanowi ok. 25-30% zaobserwowanych przypadków. U około 50% leczonych radykalnie na nowotwór jelita grubego dochodzi do nawrotu w wątrobie. Obraz kliniczny przerzutów do wątroby często jest połączeniem objawów powodowanych przez guz pierwotny i ognisko przerzutowe.

Rozpoznanie choroby w stanie rozsiewu może oznaczać brak możliwości terapii radykalnej. Leczenie obejmuje interwencje chirurgiczne oraz leczenie systemowe okołooperacyjne.

Możliwość wykonania resekcji w przypadku przerzutów z jelita grubego wynosi ok 20-30%. Głównym czynnikiem ograniczającym jest występowanie nacieków w obydwu płatach wątroby, wielkość, lokalizacja, szczególnie względem naczyń wątrobowych.

Do czynników wpływających na rokowanie są: doszczętność resekcji, leczenie systemowe, dobra odpowiedź patologiczna na terapię neoadjuwantową, niskie stężenie antygenu rakowo-płodowego (CEA), rozpoznanie przerzutów metachronicznych, mniejsza liczba zajętych węzłów chłonnych lub cecha NO po leczeniu pierwotnym, młodszy wiek, mniej chorób towarzyszących oraz terapia w wyspecjalizowanym ośrodku.

W przypadku stwierdzenia pierwotnego raka jelita grubego w stadium rozsiewu, konieczne jest zastosowanie leczenia paliatywnego, jeśli występują zaburzenia drożności przewodu pokarmowego lub istotne klinicznie krwawienia. U pozostałych pacjentów resekcja pierwotnej zmiany nowotworowej zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań miejscowych.

Alternatywnym postępowaniem jest zastosowanie leczenia systemowego. Strategia leczenia zależna jest od możliwości dalszej resekcji wątroby.

### **Alternatywne technologie medyczne**

W przypadku C62 I linia leczenia stanowią – bleomycyna, etopozyd, cisplatyna, ifosfamid. Kolejne linie leczenia – substancje wymienione wyżej, oraz winblastyna, paklitaksel, gemcytabina i oksaliplatyna. Zgodnie z opiniami eksperckimi stosowanie irynotekanu w C62 jest nieuzasadnione. W przypadku C78.7 alternatywne leczenie obejmuje szereg schematów chemioterapeutycznych zawierających 5-FU/LV, oksaliplatynę lub inne substancje biologiczne. Zgodnie z opinią ekspertów w każdym wskazaniu irynotekan może być składnikiem leczenia i możliwe jest stosowanie różnych schematów leczenia o porównywalnej wartości, co uniemożliwia wskazanie technologii mogących ulec zastąpieniu.

### **Skuteczność kliniczna**

W dniach 17-20 grudnia 2013 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach PubMed, Embase i Cochrane Library z użyciem słów kluczowych: *irinotecan, campto, irrinotecan, hepatic metastases, secondary liver cancer, liver metastases, testicular neoplasms, testicular cancer*. Zweryfikowano także spisy piśmiennictwa w odnalezionych publikacjach klinicznych w celu wyszukania publikacji powiązanych z tematyką oraz uwzględniono piśmiennictwo nadesłane przez eksperta. Do analizy włączono głównie przeglądy systematyczne, meta-analizy, przeglądy literatury, rekomendacje, a w przypadku ich braku badania kliniczne o najwyższym stopniu wiarygodności. W przypadku wskazania C78.7 analiza kliniczna oparta jest głównie o badania wtórne, które podobnie jak w przypadku rekomendacji oparte są o leczenie zmian pierwotnych przerzutowych do wątroby. Główne wnioski dotyczą stosowania irynotekanu w schematach w terapii neoadjuwantowej pozwalającej na przeprowadzenie resekcji po uprzednim zmniejszeniu rozmiarów zmiany przerzutowej. Schematy chemioterapeutyczne zawierające irynotekan charakteryzują się innym profilem toksyczności niż schematy oparte o oksaliplatynę. Terapia neoadjuwantowa jest związana z uszkodzeniem wątroby, jednak jest ono specyficzne dla wybranego schematu chemioterapii. W konsekwencji uszkodzenie wątroby może mieć wpływ na śmiertelność okołooperacyjną. Terapia w oparciu o schemat zawierający irynotekan może doprowadzić do tłuszczowego zapalenia wątroby, a oksaliplatynę niedrożności zatok wątrobowych.

Jeżeli chodzi o wskazanie C62 do analizy włączono jedno badanie, w którym irynotekan podawany był samodzielnie pacjentów, u których wystąpił nowotwór zarodkowy z główną lokalizacją w jądrze. W dwóch pozostałych badano terapie skojarzeniowe, a jedną ze stosowanych substancji był irynotekan. Irynotekan w

badaniach stosowany był u pacjentów z bardzo złym rokowaniem z obecnością nowotworu zarodkowego z lokalizacją w jądrze, oraz przerzutami do innych części organizmu, u których nie było odpowiedzi na leczenie I linii, II linii, oraz u których wystąpiły nawroty choroby. Zgodnie z odnalezionymi informacjami, a także opiniami ekspertów stosowanie irynotekanu w C62 nie ma uzasadnienia. Dotychczas nie przedstawiono wyników prospektywnych badań z losowym doбором chorych lub grupą kontrolną, które potwierdziłyby wartość stosowania irynotekanu u chorych na raka jądra. Dane dotyczące skuteczności stosowania irynotekanu pochodzą z kilku badań II fazy obejmujących grupy kilkunastu pacjentów, bez losowego doboru chorych i bez porównania z grupą kontrolną.

### **Rekomendacje kliniczne i finansowe**

Nie odnaleziono rekomendacji poświęconych wyłącznie leczeniu wtórnych nowotworów złośliwych wątroby, odnaleziono rekomendacje dotyczą zmian pierwotnych, które często w zaawansowanym stadium choroby dają przerzuty do wątroby. Odnaleziono rekomendacje dot. zmian przerzutowych do wątroby w publikacjach poświęconych leczeniu raka jelita grubego, raka żołądka oraz raka trzustki – łącznie 11 rekomendacji klinicznych. Żadna z odnalezionych rekomendacji dotycząca opieki nad pacjentem z TC (PTOK 2013, ESMO 2013, NCCN 2014, NCI 2012, AMA 2008, polskie „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 r”) nie zaleca stosowaniu irynotekanu w złośliwym nowotworze jądra.

W przypadku leczenia zaawansowanych form nowotworu jelita grubego często rekomendowanym schematem jest fluorouracyl (w połączeniu z kwasem folinowym) oksaliplatyna i irynotekan. W schematach zawierających irynotekan podkreślano zastosowanie w chemioterapii neoadjuwantowej, która umożliwia w większej liczbie przypadków przeprowadzeni interwencji chirurgicznej zmian przerzutowych pierwotnie nieresekcyjnych. Irynotekan obecny jest w wielu schematach chemioterapeutycznych leczenia początkowego, I oraz II linii leczenia (FOLFIRI). W raporcie HTA terapię zawierającą m.in. irynotekan uznano za efektywną klinicznie i opłacalną.

W przypadku leczenia zmian przerzutowych nowotworu złośliwego trzustki (NCCN 2012) akceptowalnymi schematami leczenia, u pacjentów z dobrymi wynikami leczenia, pierwszym wskazanym schematem (sklasyfikowanym do pierwszej kategorii dowodów naukowych) jest FOLFIRINOX, zawierający m.in. irynotekan. W terapii zaawansowanego raka żołądka irynotekan został poddany ocenie klinicznej w terapiach drugiej linii. Terapia w schemacie FOLFIRI była skuteczna i dobrze tolerowana przez pacjentów cierpiących na zaawansowaną i przerzutową formę raka żołądka nie leczonych wcześniej fluoropirymidynami. W przypadku irynotekanu (poddanego ocenie wraz z innymi cytostatykami w badaniach RCT II i III fazy) nie odnaleziono dowodów pierwszej kategorii na to, że stosowana terapia irynotekaniem przedłuża przeżycie, dlatego też zalecany jest on w leczeniu w drugiej bądź trzeciej linii zaawansowanego nowotworu bądź dającego przerzuty.

### **Rekomendacje finansowe**

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej stosowania irynotekanu we wskazaniu TC, oraz wtórnego raka wątroby

### **Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach**



Produkty lecznicze zawierające irynotekan aktualnie finansowane są w Polsce w ramach programu chemioterapii niestandardowej (zgodnie z zapisami art. 70 Ustawy o refundacji nie dłużej niż do 31 grudnia 2013 r.).

Wnioskowana substancja została finansowana u jednego pacjenta w roku 2012 we wskazaniu C62 na kwotę 5200 PLN, w roku 2013 u dwóch pacjentów we wskazaniach C62 oraz C78.7 na kwoty odpowiednio 3600 PLN i 4114,8 PLN.

Produkty lecznicze zawierające irynotekan są refundowane w Australii i Nowej Zelandii, koszt ponoszony przez pacjenta nie przekracza odpowiednio kwoty ok. 100 PLN i 60 PLN we wskazaniach ujętych w charakterystyce produktu leczniczego.

## 8. Piśmiennictwo

<b>AMA 2008</b>	Feldman i wsp. Medical Treatment of Advanced Testicular Cancer, JAMA, February 13, 2008—Vol 299, No. 6
<b>ESMO 2013</b>	J. Oldenburg i wsp. "Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up", Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi125–vi132, 2013
<b>NCCN 2014</b>	Testicular Cancer, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, National Comprehensive Cancer Network 2014 (Version 1.2014)
<b>Szczeklik 2013, Gajewski 2013</b>	Gajewski P, pod red., Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013
<b>Szczeklik 2012</b>	Szczeklik A., Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 20112
<b>Jaszczyński 2013</b>	pod redakcją, M. Krzakowski, Krzysztof Warzocha, i wsp. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. "Nowotwory układu moczowo-płciowego"
<b>Tanaka 2010</b>	Tanaka T. i wsp. Long-term Outcome of Chemotherapy for Advanced Testicular and Extragonadal Germ Cell Tumors: A Single-center 27-year Experience, Jpn J Clin Oncol 2010;40(1)73–78
<b>Kollmannsberger 2002</b>	Kollmannsberger C. i wsp. Irinotecan in patients with relapsed or cisplatin-refractory germ cell cancer: a phase II study of the German Testicular Cancer Study Group, British Journal of Cancer (2002) 87, 729 – 732
<b>Shamash 2007</b>	Shamash J i wsp. A phase II study using a topoisomerase I-based approach in patients with multiply relapsed germ-cell tumours, Annals of Oncology 18: 925–930, 2007
<b>PTOK 2013</b>	pod redakcją, M. Krzakowski, Krzysztof Warzocha, i wsp. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. "Nowotwory układu moczowo-płciowego"
<b>Korzeniowski 2000</b>	Korzeniowski, Stanisław. "Onkologia - postępy 2000 - Artykuły - Postępy w medycynie - Medycyna Praktyczna". Udostępniono 30 grudzień 2013. <a href="http://www.mp.pl/artykuly/1181">http://www.mp.pl/artykuly/1181</a> .
<b>Prescrire 2010</b>	„Chemotherapy of metastatic colorectal cancer Fluorouracil (+folinic acid), oxaliplatin, irinotecan, combinations depending on the situation.” Rev Prescrire 30, nr 320 (2010): 438–443.
<b>Hind i wsp. 2008</b>	Hind D., Tappenden P., Tumor I., Eggington S., Sutcliffe P., i Ryan A. „The use of irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed for the treatment of advanced colorectal cancer: systematic review and economic evaluation.” Health technology assessment (Winchester, England) (2008).
<b>NCCN 2013</b>	Clinical Practice Guidelines in Oncology - Colon Cancer. National Comprehensive Cancer Network, 2013. Clinical Practice Guidelines in Oncology - Gastric Cancer. National Comprehensive Cancer Network, 2013. Clinical Practice Guidelines in Oncology - Pancreatic Cancer. National Comprehensive Cancer Network, 2013.
<b>NICE 2011</b>	NICE. „Colorectal Cancer”. Guidance/Clinical Guidelines. NICE. Udostępniono 19 grudzień 2013. <a href="http://www.nice.org.uk/">http://www.nice.org.uk/</a> .
<b>Van Cutsem i Oliveira 2009</b>	Cutsem, E. Van, i J. Oliveira. "Advanced Colorectal Cancer: ESMO Clinical Recommendations for Diagnosis, Treatment and Follow-Up". Annals of Oncology 20, nr suppl 4 (1 maj 2009): iv61–iv63. doi:10.1093/annonc/mdp130.
<b>Van Cutsem 2006</b>	Van Cutsem, Eric, Bernard Nordlinger, Rene Adam, Claus-Henning Köhne, Carmelo Pozzo, Graeme Poston, Marc Ychou, Philippe Rougier, i European Colorectal Metastases Treatment Group. "Towards a Pan-European Consensus on the Treatment of Patients with Colorectal Liver Metastases". European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990) 42, nr 14 (wrzesień 2006): 2212–2221.
<b>Bipat i wsp. 2007</b>	Bipat S., van Leeuwen M.S., Ijzermans J.N.M., Comans E.F.I., Planting A.S.Th., Bossuyt P.M.M., Greve J.-W., i Stoker J. „Evidence-based guideline on management of colorectal liver metastases in the Netherlands.” The Netherlands Journal of Medicine 65, nr 1 (2007): 5–14.
<b>NHMRC 2005</b>	„Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Early Detection and Management of Colorectal Cancer   National Health and Medical Research Council”, 2005. <a href="http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/cp106">http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/cp106</a> .
<b>CQCO 2003</b>	„Improving the Management of COLORECTAL CANCER”. Cancer Quality Council of Ontario, 2003.
<b>Lam i wsp. 2012</b>	Lam V.W.T., Spiro C., Laurence J.M., Johnston E., Hollands M.J., Pleass H.C.C., and Richardson A.J. "A Systematic Review of Clinical Response and Survival Outcomes of Downsizing Systemic Chemotherapy and Rescue Liver Surgery in Patients with Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases." Annals of Surgical Oncology 19, no. 4 (2012): 1292–1301. doi: <a href="http://dx.doi.org/10.1245/s10434-011-2061-0">http://dx.doi.org/10.1245/s10434-011-2061-0</a> .
<b>Lehmann 2012</b>	Lehmann K., Rickenbacher A., Weber A., Pestalozzi B.C., and Clavien P.-A. "Chemotherapy before Liver Resection of Colorectal Metastases: Friend or Foe?" Annals of Surgery 255, no. 2 (2012): 237–247. doi: <a href="http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182356236">http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182356236</a> .
<b>Van den Eynde 2009</b>	Van den Eynde, M, i A Hendlisz. "Treatment of Colorectal Liver Metastases: A Review". Reviews on Recent Clinical Trials 4, nr 1 (styczeń 2009): 56–62.
	Wieser M., Sauerland S., Arnold D., Schmiegel W., and Reinacher-Schick A. "Peri-Operative Chemotherapy for the Treatment of Resectable Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials." BMC Cancer (2010). doi: <a href="http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-10-309">http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-10-309</a> .
<b>Sabharwal i wsp. 2007</b>	Sabharwal A., and Kerr D. "Chemotherapy for Colorectal Cancer in the Metastatic and Adjuvant Setting: Past, Present and Future." Expert Review of Anticancer Therapy 7, no. 4 (2007): 477–487. doi: <a href="http://dx.doi.org/10.1586/14737140.7.4.477">http://dx.doi.org/10.1586/14737140.7.4.477</a> .
<b>Robinson i wsp. 2012</b>	Robinson S.M., Wilson C.H., Burt A.D., Manas D.M., and White S.A. "Chemotherapy-Associated Liver Injury in Patients with Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis." Annals of Surgical Oncology 19, no. 13 (2012): 4287–4299. doi: <a href="http://dx.doi.org/10.1245/s10434-012-2438-8">http://dx.doi.org/10.1245/s10434-012-2438-8</a> .
<b>Quan i wsp. 2012;</b>	Quan D., Gallinger S., Nhan C., Auer R.A., Biagi J.J., Fletcher G.G., Law C.H.L., et al. "The Role of Liver Resection for Colorectal Cancer Metastases in an Era of Multimodality Treatment: A Systematic Review." Surgery (United States) 151, no. 6 (2012): 860–870. doi: <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2011.12.018">http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2011.12.018</a> .
<b>Khan i wsp. 2009</b>	Khan, Aamir Z, Gareth Morris-Stiff, i Masatoshi Makuuchi. "Patterns of Chemotherapy-Induced Hepatic Injury and Their Implications for Patients Undergoing Liver Resection for Colorectal Liver Metastases". Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery 16, nr 2 (2009): 137–144. doi:10.1007/s00534-008-0016-z.
<b>Cleary i wsp. 2009</b>	Cleary, James M, Kenneth T Tanabe, Gregory Y Lauwers, i Andrew X Zhu. "Hepatic Toxicities Associated with the Use of Preoperative Systemic Therapy in Patients with Metastatic Colorectal Adenocarcinoma to the Liver". The Oncologist 14, nr 11 (listopad 2009): 1095–1105. doi:10.1634/theoncologist.2009-0152.
<b>Choti 2009</b>	Choti, Michael A. "Chemotherapy-Associated Hepatotoxicity: Do We Need to Be Concerned?" Annals of Surgical Oncology 16, no. 9 (September 2009): 2391–2394. doi:10.1245/s10434-009-0512-7.

<b>Papmichael (2009)</b>	Papamichael, D., R. Audisio, J.-C. Horiot, B. Glimelius, J. Sastre, E. Mitry, E. Van Cutsem, M. Gosney, C.-H. Köhne, i M. Aapro. „Treatment of the Elderly Colorectal Cancer Patient: SIOG Expert Recommendations”. Annals of Oncology 20, nr 1 (1 styczeń 2009): 5–16. doi:10.1093/annonc/mdn532.
<b>Loupakis i wsp. 2010</b>	Loupakis, Fotios, Gianluca Masi, Lorenzo Fornaro, Enrico Vasile, Giacomo Allegrini, Eloise Fontana, Cristina Granetto, i in. „Phase II Study of Sequential Cisplatin plus 5-Fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) Followed by Irinotecan plus 5-FU/LV Followed by Docetaxel plus 5-FU/LV in Patients with Metastatic Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma”. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 66, nr 3 (1 sierpień 2010): 559–566. doi:10.1007/s00280-009-1196-1.
<b>Stanowisko RK nr: 8/3/2010 z dnia 1 lutego 2010</b>	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr: 8/3/2010 z dnia 1 lutego 2010 : <a href="http://www.aotm.gov.pl/bip/">http://www.aotm.gov.pl/bip/</a> (data dostępu: 3.01.2014 r.)
<b>ChPL Vinblastin</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Vinblastin - Richter
<b>ChPL Irinotecan medac</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Irinotecan medac
<b>ChPL Irinotecan-Ebewe</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Irinotecan Ebewe
<b>ChPL Irinotecan Accord</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Irinotecan Accord
<b>ChPL Campto</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Campto
<b>ChPL Paclitaxel Dr. Schlichtiger</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Paclitaxel Dr. Schlichtiger
<b>ChPL Gemcitabine Accord</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Gemcitabine Accord
<b>ChPL Bleomycin Teva</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Bleomycin Teva
<b>ChPL Cisplatinum Accord</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Cisplatinum Accord
<b>ChPL Cisplatinum Accord</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Cisplatinum Accord
<b>ChPL Holoxan</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Holoxan
<b>ChPL Sintopozid</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Sintopozid
<b>ChPL Fluorouracil Accord</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Fluorouracil Accord
<b>ChPL Oxaliplatin Teva</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Oxaliplatin Teva
<b>ChPL Oxaliplatin Kabi</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Oxaliplatin Kabi
<b>ChPL Oxaliplatin Ebewe</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Oxaliplatin Ebewe
<b>ChPL Fluorouracil Ebewe</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Fluorouracil Ebewe
<b>Stanowisko prof. Macieja Krzakowskiego</b>	Stanowisko eksperckie, prof. Macieja Krzakowskiego, 27.12.2013 r.
	
<b>Australia receptariusz</b>	Australia receptariusz, <a href="http://www.pharmac.govt.nz/HMLOnline.php?osq=irinotecan">http://www.pharmac.govt.nz/HMLOnline.php?osq=irinotecan</a> (dostęp: 03.01.2014)
<b>Nowa Zelandia receptariusz</b>	PHARMAC Pharmaceutical Schedule, October 2013 r.