

# **Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego**

**Analiza problemu decyzyjnego**



Warszawa 2017



**Autorzy raportu:**

[REDACTED]

[REDACTED] – HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością  
Sp. k.

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]

[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Servier Polska Sp. z o.o.

ul. Jana Kazimierza 10

01-248 Warszawa

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDACTED]

Dyrektor ds. Medycznych

Servier Polska Sp. z o.o.

ul. Jana Kazimierza 10

01-248 Warszawa

Tel.: + 48 22 594 91 70

E-mail: [REDACTED]



## SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI .....</b>	<b>5</b>
<b>SKRÓTY I AKRONIMY.....</b>	<b>7</b>
<b>STRESZCZENIE.....</b>	<b>9</b>
<b>1 CEL ANALIZY .....</b>	<b>11</b>
<b>2 PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>12</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	12
2.1.1 Etiologia i patogenez.....	12
2.1.2 Rozpoznawanie .....	13
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	15
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	17
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne .....	24
2.1.5.1 Aktualne wytyczne kliniczne leczenia zaawansowanego raka jelita grubego z przerzutami.....	27
2.1.5.1.1 PUO/PTOK 2015.....	27
2.1.5.1.2 ESMO 2016.....	28
2.1.5.1.3 NCCN 2017.....	29
2.1.5.1.4 SIGN 2016.....	30
2.1.5.2 Podsumowanie .....	31
2.2 Wybór populacji docelowej .....	33
<b>3 INTERWENCJA – Triflurydyna/Typiracyl (Lonsurf®) .....</b>	<b>35</b>
3.1 Charakterystyka interwencji.....	35
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	36
3.1.2 Mechanizm działania.....	36
3.1.3 Zarejestrowane wskazania .....	36
3.1.4 Dawkowanie i sposób podania.....	36
3.1.4.1 Szczególne grupy pacjentów.....	38
3.1.5 Przeciwwskazania .....	41
3.1.6 Przedawkowanie.....	41
3.1.7 Działania niepożądane.....	41

---

3.1.8	Monitorowanie stosowania technologii.....	44
3.1.9	Kompetencje personelu.....	44
3.2	Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach .....	45
3.2.1	Warunki refundacji dla Triflurydyna/Typiracyl (Lonsurf®) .....	45
3.2.2	Uzasadnienie grupy limitowej dla Triflurydyny/Typiracylu (Lonsurf®) .....	46
3.2.3	Wcześniejsze oceny przez AOTMiT .....	47
3.2.4	Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	55
3.2.5	Refundowane technologie medyczne .....	56
<b>4</b>	<b>KOMPARATOR.....</b>	<b>74</b>
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatora.....	75
4.2	Charakterystyka komparatorów .....	75
<b>5</b>	<b>EFEKTY ZDROWOTNE.....</b>	<b>77</b>
<b>6</b>	<b>RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW .....</b>	<b>78</b>
<b>7</b>	<b>PODSUMOWANIE.....</b>	<b>80</b>
<b>8</b>	<b>ANEKS.....</b>	<b>82</b>
8.1	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.) .....	82
8.2	Wstępnie zidentyfikowane badania kliniczne.....	84
	<b>SPIS TABEL .....</b>	<b>86</b>
	<b>SPIS RYCIN .....</b>	<b>87</b>
	<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>88</b>

## SKRÓTY I AKRONIMY

BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
CEA	Antygen rakowopłodowy (ang. <i>carcino-embryonic antigen</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTCAE	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. <i>common terminology criteria for adverse events</i> )
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i> )
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i> )
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO, ang. <i>European Society of Medical Oncology</i> )
FAP	Zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej (ang. <i>familial adenomatous polyposis</i> )
G-BA	<i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HNPCC	Dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością (ang. <i>hereditary nonpolyposis colon cancer</i> )
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MSI-H	Wysoki stopień niestabilności mikrosatelitarnej (ang. <i>microsatellite instability high</i> )
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
Pc.	Powierzchnia ciała
PFS	Czas bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
SEER	Amerykański rejestr dotyczący nowotworów, (nadzór, pidemiologia, efekty końcowe ang. <i>surveillance, epidemiology and end results</i> )
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>

TEM	Przezodbytowa endoskopowa mikrochirurgia (ang. <i>transanal endoscopic microsurgery</i> )
TNM	Klasyfikacja TNM (ang. <i>Tumor – Node – Metastasis</i> )
UICC/AJCC	<i>Union of International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer</i>
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i> )
WHO	Światowa organizacja zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )



## **STRESZCZENIE**

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dot. zastosowania produktu leczniczego Lonsurf® w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego, z uwzględnieniem dostępności dowodów naukowych. Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymali wcześniej inne dostępne leczenie, w tym chemioterapię fluoropirymidynami, oksaliplatyną i irynotekanem oraz terapię inhibitorami VEGF i inhibitorami EGFR, bądź też nie kwalifikują się do tego typu leczenia oraz spełniają kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Zgodnie z ogólnoswiatowymi danymi z 2012 roku rak jelita grubego jest trzecim najczęściej rozpoznawanym nowotworem wśród mężczyzn oraz drugim wśród kobiet, z liczbą przypadków szacowaną na 1,4 mln oraz prawie 700 tys. zgonów w 2012 roku. W Polsce 33% diagnozowanych przypadków raka jelita grubego jest w stadium uogólnionym (IV), tj. obecne są przerzuty w narządach odległych. Około 59% przypadków diagnozowanych jest w stadium lokalnie zaawansowanym tj. stadium II oraz stadium III. Jedynie około 8% przypadków diagnozowanych jest w I stadium.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej optymalna strategia leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego powinna być dobrana po konsultacjach z multidyscyplinarnym zespołem ekspertów. Czynniki determinującymi strategię terapeutyczną są ogólny stan sprawności, funkcjonowanie narządów i choroby współistniejące. Jeżeli to możliwe, należy rozważyć resekcję przerzutów. Podstawą leczenia chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego jest chemioterapia lub chemioterapia w skojarzeniu z lekami ukierunkowanymi molekularnie. Wśród chemioterapii możliwych do zastosowania w raku jelita grubego wymienia się schematy oparte na fluorouracylu, folinianie wapniowym, irynotekanie, oksaliplatynie lub kapecytabinie. Schematy należy podawać sekwencyjnie w zależności od stanu chorego oraz przeciwwskazań do podania danego preparatu. Schematy chemioterapii można również podawać w skojarzeniu z lekami ukierunkowanymi molekularnie takimi jak bewacyzumab, cetuksymab oraz panitumumab. Po wykorzystaniu powyższych metod w kolejnej linii leczenia wytyczne sugerują zastosowanie regorafenibu lub triflurydyny z typiracylem.

W Polsce leczenie chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego opiera się w pierwszej kolejności na schematach zawierających fluorouracyl i irynotekan/oksaliplatynę, a dalej terapii ukierunkowanej z zastosowaniem bewacyzumabu oraz leków z grupy anty-EGFR (cetuksymab, panitumumab). W przypadku pacjentów, którzy wykorzystali wymienione schematy leczenia, nie ma ustalonego standardu dalszego postępowania, zaś rokowanie jest niekorzystne. W części przypadków próbuje się stosować różne mniej standardowe schematy chemioterapii, ale takie postępowanie nie ma oparcia o dowody EBM i nie jest na ogół efektywne. W niektórych ośrodkach w Polsce pacjentom w tej fazie choroby proponuje się kwalifikację do prób klinicznych.

Na tle średniej europejskiej, rokowanie chorych na raka jelita grubego w Polsce jest złe. Według danych pochodzących z badania EURO CARE-5 odsetek 5-letnich przeżyć chorych na raka jelita grubego, u których rozpoznanie nastąpiło w latach 2000-2007, wyniósł w Polsce 38,4%, a całej Europie średnio 48,6%.

Od kwietnia 2016 roku w Europie zarejestrowany jest nowy lek – Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl) we wskazaniu „leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia, tj. chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anty-VEGF oraz leków anty-EGFR”.

Produkt leczniczy Lonsurf® składa się z analogu nukleozydowego tymidyny - triflurydyny, oraz z inhibitora fosforylasy tymidynowej (TPazy) - typiracylu chlorowodoru. Triflurydyna po wychwycie w komórkach nowotworowych jest metabolizowana do substratu kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) i bezpośrednio wbudowywana w strukturę DNA. Zaburza to funkcję DNA i uniemożliwia proliferację komórek. Triflurydyna w komórce jest szybko rozkładana przez TPazę, dlatego niezbędny jest dodatek inhibitora TPazy – typiracylu chlorowodoru.

Triflurydyna/typiracyl jako proponowana opcja terapeutyczna stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów i zapewni dostępność terapii dla chorych, u których wykorzystano wszystkie dostępne standardowe schematy terapeutyczne.

Wnioskowane warunki refundacji preparatu Lonsurf® obejmują utworzenie nowego programu lekowego w ramach katalogu B (leki dostępne w ramach programu lekowego), przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto (poziom refundacji 100%, kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Mając na uwadze wytyczne kliniczne, status finansowania oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce, odpowiednim komparatorem dla preparatu Lonsurf®, stosowanego po wykorzystaniu wszystkich możliwych opcji terapeutycznych, jest najlepsza dostępna terapia podtrzymująca (ang. *best supportive care*, BSC).

Porównanie preparatu Lonsurf® z BSC przeprowadzono na podstawie efektów klinicznych związanych z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlających medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Lonsurf® przedstawiono w oparciu o randomizowane badania kliniczne oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (w tym badania obserwacyjne i duże badania post-marketingowe).

## **1 CEL ANALIZY**

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dot. zastosowania produktu leczniczego Lonsurf® w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego, z uwzględnieniem dostępności dowodów naukowych.

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICOS:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- typ badań (S).

## 2 PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak jelita grubego to nowotwór pochodzenia nabłonkowego, który zgodnie z międzynarodową klasyfikacją chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 obejmuje raka okrężnicy (C18), raka zgięcia esico-odbytniczego (C19), raka odbytnicy (C20) oraz raka odbytu i kanału odbytu (C21).

#### 2.1.1 Etiologia i patogenezą

Rak jelita grubego zwykle zlokalizowany jest w odbytnicy (30-50%), esicy (15-20%), wstępnicy (14%), poprzecznicy (9%) lub zstępnicy (6%). Ok. 65-85% przypadków stanowią raki sporadyczne, zaś pozostała część to raki występujące rodzinnie.<sup>1</sup>

Około 90% raków jelita grubego rozwija się na podłożu gruczolaków, mających makroskopowo postać polipa, które ulegają przemianie nowotworowej w ciągu 7-12 lat. Ryzyko rozwoju raka zależy od kształtu, wielkości, liczby oraz budowy histopatologicznej polipów. Największe ryzyko raka występuje w przypadku polipów o budowie kosmkowej (*adenoma vilosum*) – 29-70% przypadków oraz w gruczolakach cewkowych (*adenoma tubulare*) – 5-10% przypadków. Duże znaczenie ma także wielkość zmiany. W polipie o średnicy <1 cm ryzyko wykrycia raka wynosi ok. 1%, w przypadku polipów o średnicy 1-2 cm ryzyko wzrasta do 10%, a dla polipów >2 cm wynosi 45%.<sup>2</sup>

Oprócz gruczolaków, do uznanych stanów przedrakowych zalicza się także zespół polipowatości rodzinnej (FAP) oraz nieswoiste choroby zapalne jelit.<sup>4</sup>

Większość raków sporadycznych rozwija się w wyniku nabytych, nakładających się mutacji genów supresorowych (APC, DCC, p53), które prowadzą do rozrostu nabłonka gruczołowego i uformowania gruczolaka, a następnie do przemiany złośliwej w wyniku aktywacji onkogenów (w tym KRAS). Innym typem kancerogenezy w raku jelita grubego jest unieczynnienie genów naprawczych (mutatorowych), które warunkują stabilność genetyczną komórek. Mutacje tych genów lub ich unieczynnienie wywołują niekontrolowany rozrost komórek nabłonka. Taki model kancerogenezy występuje w zespole Lyncha i w 15% przypadków raka sporadycznego. Trzecią drogą jest mechanizm epigenetyczny, prowadzący do funkcjonalnego „wyłączenia” genów w następstwie metylacji DNA w regionach promotorów genów hMLH1, APC i p16.<sup>4</sup>

Wyróżnia się 4 kategorie czynników ryzyka zachorowania na raka jelita grubego:

- epidemiologiczne – wiek (szczyt zapadalności przypada na 75. rok życia), masa ciała i aktywność fizyczna (większa zapadalność u osób z nadwagą i wykazujących małą aktywność fizyczną), rasa i grupy etniczne, czynniki geograficzne (częściej w Europie, Ameryce Płn., Australii, Japonii, niż w Afryce i Azji),

- tzw. jelitowe – występowania raka jelita grubego u krewnych pierwszego stopnia, przy braku genetycznie uwarunkowanego zespołu; uwarunkowane genetycznie zespoły chorobowe tj. FAP, dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością (HNPCC); występowanie w wywiadzie polipów gruczolakowych lub raka jelita grubego; stany zapalne jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz choroba Leśniowskiego – Crohna),
- dietetyczne – zwiększona zawartość tłuszczów w posiłku (szczególnie nasyconych kwasów tłuszczowych), dieta ubogobłonnikowa, wysokokaloryczna, uboga w wapń, nadużywanie alkoholu,
- mieszane – obecność ureterosigmoidostomii (500-krotnie większe ryzyko rozwoju raka jelita grubego), przebyte cholecyctektomii lub radioterapii.<sup>1,3</sup>

### 2.1.2 Rozpoznawanie

Nieprawidłowości stwierdzone w badaniach laboratoryjnych, które mogą świadczyć o raku jelita grubego to niedokrwistość mikrocytarna, podwyższone stężenie CEA (antygen rakowo-płodowy) i pozytywny wynik testu na obecność krwi utajonej w kale.<sup>1</sup>

Podstawową diagnostykę raka jelita grubego stanowi endoskopia (rektoskopia, sigmoidoskopia, kolonoskopia), która umożliwi wykrycie guza, pobranie wycinków oraz kontrolę pozostałej części jelita pod kątem występowania zmian synchronicznych (drugie ognisko raka występuje u 1-3% chorych, ale synchroniczne polipy w innej części jelita u 30% chorych).<sup>4</sup>

W celu oceny zaawansowania procesu nowotworowego, w tym operacyjności, obecności przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych lub przerzutów odległych, niezbędne jest wykonanie badań obrazowych. Podstawę diagnostyki może stanowić badanie USG lub TK jamy brzusznej i miednicy oraz RTG klatki piersiowej w projekcji przednio-tylnej i bocznej.<sup>3</sup> W przypadku choroby o charakterze przerzutowym, wybór badań obrazowych zależy od lokalizacji przerzutów oraz sposobu leczenia. Przy niejasnym wyniku badania TK i podejrzeniu obecności przerzutów lub przy przerzutach potencjalnie resekcyjnych, wykonuje się badanie PET-TK (pozytronowa tomografia emisyjna w połączeniu z tomografią komputerową).<sup>1</sup>

Badanie histologiczne wycinka pobranego podczas endoskopii, a następnie całego wyciętego guza jest podstawą rozpoznania oraz klasyfikacji raka jelita grubego.<sup>4</sup> Stopień zaawansowania raka jelita grubego określany jest wg stanowiącej obecnie standard klasyfikacji UICC/AJCC (ang. *Union of International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer*) opartej na systemie TNM (ang. *Tumor – Node – Metastasis*).<sup>5</sup> W Tab. 1 przedstawiono definicje cech TNM, a w Tab. 2 klasyfikację zaawansowania raka jelita grubego wg UICC/AJCC.

U każdego chorego należy oznaczyć przedoperacyjnie stężenie CEA. U chorych przed 50. rokiem życia oraz z II stopniem zaawansowania można rozważyć badanie niestabilności

mikrosatelitarnej lub genów mutatorowych, ale nie jest to element standardowej praktyki klinicznej.<sup>1</sup>

U chorych na przerzutowego raka jelita grubego często określa się stan genu KRAS (wykluczenie mutacji aktywujących w kodonach 12. i 13.), który jest czynnikiem predykcyjnym do rozpoczęcia leczenia anty-EGFR. Dodatkowo immunohistochemicznie potwierdza się obecność białka EGFR.<sup>1</sup>

**Tab. 1. Definicje cech TNM (ang. *Tumor - Node - Metastasis*) raka jelita grubego według klasyfikacji UICC/AJCC.<sup>1</sup>**

<b>Guz pierwotny</b>	
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Guz nacieka warstwę podsłuzową
T2	Guz nacieka błonę mięśniową właściwą
T3	Guz nacieka poprzez warstwę mięśniową właściwą warstwę podsukowiczą bądź tkanki okołookrężnicze lub okołodbytnicze
T4a	Guz penetruje na powierzchnię otrzewnej trzewnej
T4b	Guz bezpośrednio nacieka inne narządy lub struktury
<b>Regionalne węzły chłonne</b>	
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N1a	Przerzut w 1 węźle
N1b	Przerzuty w 2-3 węzłach
N1c	Depozyty komórek nowotworowych w warstwie podsukowiczej albo w nieokrytych otrzewną tkankach okołookrężniczych lub okołodbytniczych; bez przerzutu do węzłów
N2a	Przerzuty w 4-6 węzłach
N2b	Przerzuty w $\geq 7$ węzłach
<b>Przerzuty odległe</b>	
M0	Przerzuty odległe nieobecne
M1a	Przerzuty odległe ograniczone do 1 narządu
M1b	Przerzuty odległe w $>1$ narządzie lub przerzuty do otrzewnej

Tab. 2. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka jelita grubego wg UICC/AJCC.<sup>1</sup>

Stopień zaawansowania	Guz pierwotny (T)	Regionalne węzły chłonne (N)	Przerzuty odległe (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1-2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	No	M0
IIIA	T1-2 T1	N1a-c N2a	M0
IIIB	T3-4a T2-3 T1-2	N1a-c N2a N2b	M0
IIIC	T4a T3-4a T4b	N2a N2b N1-2	M0
IVA	Każde T	Każde N	M1a
IVB	Każde T	Każde N	M1b

### 2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Objawy raka jelita grubego zależą od jego lokalizacji (Tab. 3) i stopnia zaawansowania. Rak prawej połowy okrężnicy zwykle związany jest z utajonym krwawieniem do jelita i niedokrwistością. Do częstych objawów raka lewej połowy okrężnicy i odbytnicy należą jawne krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i zmiana rytmu wypróżnień, w tym biegunka z domieszką śluzu lub zaparcia. Raka odbytnicy można zwykle wyczuć palcem podczas badania *per rectum*, a pierwszym objawem jest niedrożność.<sup>4</sup> Do innych objawów raka jelita grubego należą bóle brzucha, wzdęcia, brak łaknienia, chudnięcie, gorączka.<sup>1</sup>

W przypadku znacznego zaawansowania nowotworu mogą wystąpić objawy związane z nacieczeniem innych narządów lub obecnością przerzutów odległych.<sup>3</sup> Wątroba jest narządem, w którym obok węzłów chłonnych jamy brzusznej najczęściej występują przerzuty. Zmiany w tym narządzie stwierdza się u ok. 60% chorych z rakiem jelita grubego, a u ok. 25% pacjentów jest to jedyne miejsce występowania przerzutów. Przerzuty odległe występują także w płucach (38%), otrzewnej (28%), jajnikach (18%), nadnerczach (14%), opłucnej (11%), kościach (10%) oraz skórze, tkankach miękkich i centralnym układzie nerwowym (8%).<sup>6</sup>

**Tab. 3. Objawy raka jelita grubego w zależności od lokalizacji.<sup>1</sup>**

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

Na tle średniej europejskiej, rokowanie chorych na raka jelita grubego w Polsce jest złe. Według danych pochodzących z badania EURO CARE-5 odsetek przeżyć 5-letnich chorych na raka jelita grubego, u których rozpoznanie nastąpiło w latach 2000-2007, wyniósł w Polsce 38,4%, a całej Europie średnio 48,6%.<sup>7</sup> Niekorzystne rokowanie wiąże się z występowaniem nawrotu choroby u ok. 50% pacjentów poddawanych pierwotnemu chirurgicznemu leczeniu doszczętnemu oraz z występowaniem pierwotnie zaawansowanego nowotworu u 25-30% wszystkich chorych.<sup>8,9</sup>

Stopień zaawansowania, określony na podstawie klasyfikacji UICC/AJCC, ściśle wiąże się z rokowaniem. W Tab. 4 przedstawiono odsetki rzeczywistych przeżyć 5-letnich chorych na raka okrężnicy i chorych na raka odbytnicy, objętych w latach 1973-2005 amerykańskim rejestrem SEER (ang. *Surveillance Epidemiology and End Results*).<sup>1</sup> Rokowanie u chorych na raka jelita grubego w stadium uogólnienia jest złe. Wskaźnik 5-letniego przeżycia po resekcji przerzutów raka jelita grubego do wątroby wynosi ponad 30%.<sup>6</sup>



**Tab. 4. Odsetki rzeczywistych przeżyć 5-letnich chorych na raka jelita grubego w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego.<sup>1</sup>**

Stopień zaawansowania	Odsetek przeżyć 5-letnich (%)	
	Rak okrężnicy	Rak odbytnicy
I	74,0	74,1
IIA	66,5	64,5
IIB	58,6	51,6
IIC	37,3	32,3
IIIA	73,1	74,0
IIIB	46,3	45,0
IIIC	28,0	33,4
IV	5,7	6,0

Rak jelita grubego oraz jego leczenie mają negatywny wpływ na jakość życia chorych. Stwierdzono wpływ choroby na funkcjonowanie społeczne, w tym zmniejszenie uczestnictwa w życiu zawodowym, ograniczenie kontaktów międzyludzkich, a także na obniżenie sprawności fizycznej. Jednym z czynników determinujących jakość życia u chorych leczonych z powodu raka jelita grubego jest stomia. Osoby posiadające stomię mają istotnie niższy poziom wydolności w wymiarze fizycznym, są bardziej narażone na bóle zlokalizowane w obrębie brzucha i miednicy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, dysfunkcje seksualne, a także wyższy poziom lęku i brak akceptacji siebie i choroby. Czynnikiem istotnie wpływającym na jakość życia chorych z rakiem jelita grubego jest ból. Możliwości funkcjonalne chorych w znacznej mierze związane są także z czynnikami społeczno-demograficznymi, takim jaki wiek, płeć, wykształcenie, stan cywilny, dietność.<sup>10</sup>

Jakość życia pacjentów z rakiem jelita grubego zależy także od stopnia zaawansowania choroby. Szacuje się, iż u pacjentów ze zdiagnozowanym zaawansowanym rakiem jelita grubego, połowa pozostającego im czasu życia, będzie związana z ograniczeniami funkcjonalnymi i niepełnosprawnością.<sup>11</sup>

#### 2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Zgodnie z ogólnoswiatowymi danymi z 2012 roku, rak jelita grubego jest trzecim najczęściej rozpoznawanym rakiem wśród mężczyzn oraz drugim wśród kobiet, z liczbą przypadków szacowaną na 1,4 mln oraz prawie 700 tys. zgonów w 2012 roku.<sup>12</sup>

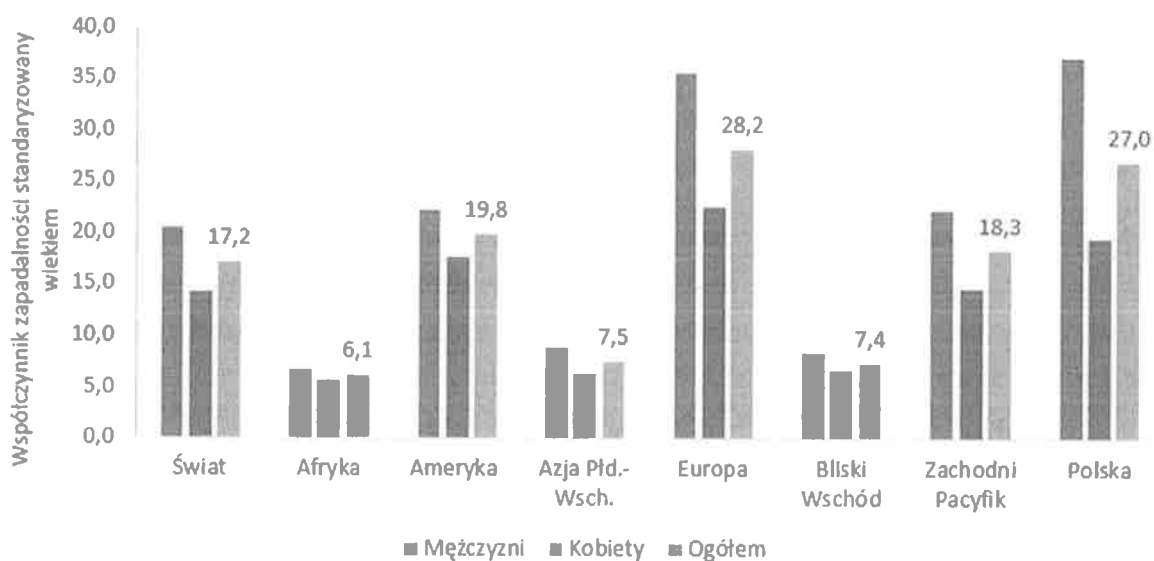
Rak jelita grubego rzadko występuje u osób poniżej 40. roku życia. Liczba zachorowań wzrasta wraz z wiekiem i osiąga szczyt, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, w wieku 70-75 lat.<sup>13</sup>

Współczynnik zapadalności na raka jelita grubego różni się znacząco pomiędzy różnymi regionami świata (Ryc. 1) – najniższe współczynniki odnotowuje się w regionach słabo

rozwiniętych (Afryka 6,1/100 tys.; Bliski wschód 7,4/100 tys. i Azja Płd.-Wsch. 7,5/100 tys. mieszkańców), a najwyższe w regionach wysoko rozwiniętych (Europa 28,2/100 tys.; Ameryka 19,8/100 tys. mieszkańców). Na tle danych światowych w Polsce odnotowuje się wysoki współczynnik zapadalności na raka jelita grubego – zgodnie z danymi z 2012 roku 27,0/100 tys. mieszkańców.<sup>15</sup>

Zgodnie z danymi pochodzącym z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) zapadalność na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C21) jest zróżnicowana pomiędzy płciami. W 2014 roku w Polsce odnotowano 9964 przypadków zachorowań wśród mężczyzn (współczynnik standaryzowany wiekiem 31,7/100 tys.) oraz 8082 przypadki wśród kobiet (wsp. standaryzowany wiekiem 18,7/100 tys.).<sup>14</sup> Zachorowania na raka jelita grubego wg kodów ICD-10 przedstawiono w Tab. 5.

**Ryc. 1. Zapadalność na raka jelita grubego na świecie i w Polsce w 2012 roku (GLOBOCAN).<sup>15</sup>**



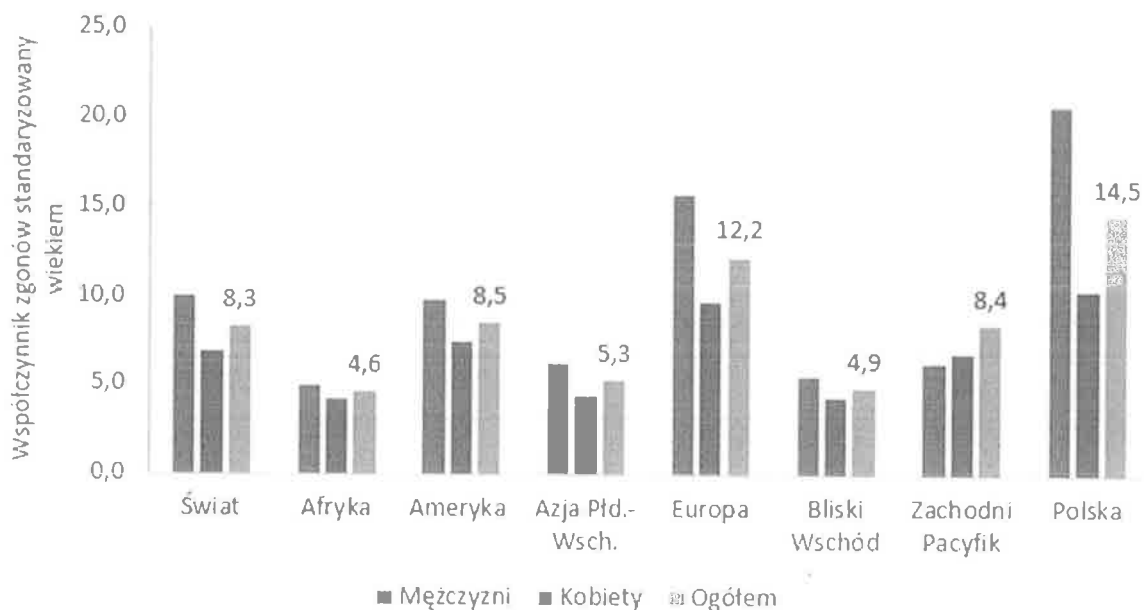
**Tab. 5. Zachorowania na raka jelita grubego w Polsce w 2014 roku wg kodów ICD-10.<sup>3</sup>**

ICD-10	Typ nowotworu	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany	Ryzyko skumulowane
C18	Nowotwór złośliwy jelita grubego	10339	26,87	20,30	1,68
C19	Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego	1456	3,78	2,91	0,25
C20	Nowotwór złośliwy odbytnicy	5947	15,45	11,87	1,03
C21	Nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu	304	0,79	0,62	0,05

Podobnie jak zapadalność, również współczynnik zgonów z powodu raka jelita grubego jest różny w słabo i wysokorozwiniętych regionach świata. W 2012 roku najniższy współczynnik zgonów odnotowano w Afryce, na Bliskim Wschodzie oraz w Azji Płd.-Wsch. (odpowiednio 4,6/100 tys.; 4,9/100 tys. oraz 5,3/100 tys.), a najwyższy w Europie 12,2/100 tys. mieszkańców (Ryc. 2). Współczynnik zgonów z powodu raka jelita grubego w Polsce w 2012 roku był wyższy niż średnia europejska i wynosił 14,5/100 tys. mieszkańców.<sup>15</sup>

Dane KRN wskazują, iż umieralność na raka jelita grubego w Polsce jest większa wśród mężczyzn, niż wśród kobiet. W 2014 roku odnotowano 6423 oraz 4988 zgony odpowiednio w populacji mężczyzn i kobiet, a standaryzowany współczynnik zgonów wynosił 19,48 oraz 9,9/100 tys. osób.<sup>14</sup> Zgony z powodu raka jelita grubego w 2014 roku wg kodów ICD-10 przedstawiono w Tab. 6.

Ryc. 2. Zgony z powodu raka jelita grubego na świecie i w Polsce w 2012 roku (GLOBOCAN).<sup>15</sup>

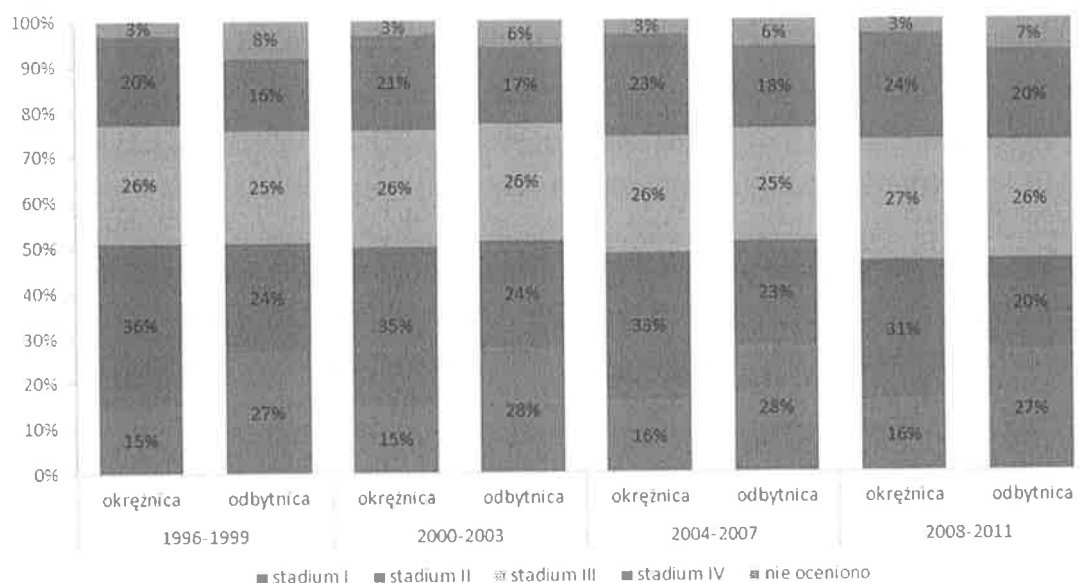


Tab. 6. Zgony z powodu raka jelita grubego w Polsce w 2014 roku wg kodów ICD-10.<sup>3</sup>

ICD-10	Typ nowotworu	Zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany	Ryzyko skumulowane
C18	Nowotwór złośliwy jelita grubego	7357	19,12	13,73	1,01
C19	Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego	489	1,27	0,92	0,07
C20	Nowotwór złośliwy odbytnicy	3319	8,62	6,30	0,48
C21	Nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu	246	0,64	0,47	0,04

Szacuje się, iż u około 15-25% chorych na raka jelita grubego w momencie diagnozy występują przerzuty odległe.<sup>16</sup> Analiza danych z holenderskiego rejestru, obejmującego ponad 160 tys. chorych, wykazała, iż udział pacjentów z rakiem jelita grubego, u których występowały przerzuty odległe w momencie diagnozy wzrastał w latach 1996-2011. W latach 1996-1999 udział pacjentów z rakiem okrężnicy i przerzutami odległymi w momencie diagnozy wynosił 20%, a z rakiem odbytnicy i przerzutami odległymi 16%, natomiast w latach 2008-2011 udziały te wynosiły odpowiednio 24% i 20% (Ryc. 3). Mediana przeżycia u pacjentów w stadium IV wg klasyfikacji TNM rosła w kolejnych latach i wynosiła 12 miesięcy (95% CI: 11,6; 12,4) w latach 2008-2011, przy czym mediana przeżycia była wyższa wśród pacjentów <75 roku życia (15,2; 95% CI: 14,6; 15,8), niż wśród starszych pacjentów (6,8; 95% CI: 6,4; 7,2).<sup>17</sup>

**Ryc. 3. Stadium zaawansowania raka jelita grubego w momencie diagnozy wg klasyfikacji TNM u 160,3 tys. chorych zdiagnozowanych w Holandii w latach 1996-2011 (klasyfikacja ICD-10: okrężnica C18-C19, odbytnica C20).<sup>17</sup>**



W Polsce, w ramach projektu „Poprawa jakości zarządzania w ochronie zdrowia poprzez wsparcie procesu tworzenia regionalnych map potrzeb zdrowotnych, jako narzędzia usprawniającego procesy zarządcze w systemie ochrony zdrowia”, ekspercka grupa robocza ds. chorób onkologicznych szacowała liczbę pacjentów onkologicznych w Polsce, w tym pacjentów z rakiem jelita grubego w zależności od stadium zaawansowania choroby w momencie diagnozy. Zgodnie z danymi raportowanymi przez KRN (lata 2010-2012) po korekcie na podstawie danych NFZ stwierdzono, iż w Polsce odsetek pacjentów z IV stadium w momencie diagnozy wynosi 33% (Tab. 7).<sup>18</sup> Pozostali chorzy w momencie rozpoznania raka jelita grubego znajdują się we wczesnym lub miejscowo zaawansowanym stadium raka jelita grubego. U części z tych pacjentów nastąpi progresja do przerzutowego raka jelita grubego.

**Tab. 7. Zapadalność na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C21) w Polsce w latach 2010-2012 wraz ze stadium zaawansowania choroby w momencie diagnozy wg danych KRN po korekcie na podstawie danych NFZ.<sup>18</sup>**

Stadium zaawansowania	Wartość bezwzględna			Odsetek pacjentów w poszczególnych stadiach zaawansowania		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012
I	1 721	1 738	1 811	8%	8%	8%
II	6 952	6 791	6 730	32%	31%	31%
III	6 093	6 255	6 095	28%	28%	28%
IV	7 204	7 184	7 071	33%	33%	33%
nieznane	39	32	35	<1%	<1%	<1%
<b>RAZEM</b>	<b>22 009</b>	<b>22 000</b>	<b>21 742</b>			

Szacuje się, iż u ok. 20-30% chorych z rakiem jelita grubego pojawia się nawrót choroby po wcześniejszej resekcji. Odsetek pacjentów, u których stwierdza się nawrót choroby waha się jednak w zależności od stadium zaawansowania raka. Wg danych literaturo- wych odsetek ten wynosi 0-13% dla stadium I, 11-61% dla stadium II i 32-88% dla sta- dium III.<sup>19</sup>

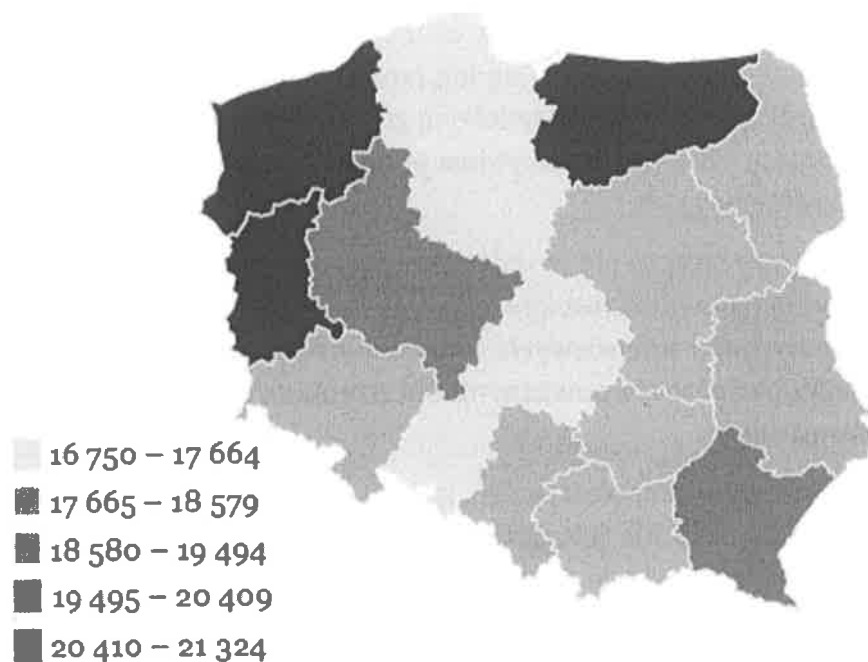
Rak jelita grubego jest trzecim najczęściej rozpoznawanym rakiem wśród mężczyzn oraz drugim wśród kobiet.<sup>12</sup> Ze względu na starzenie się polskiej populacji oraz trendy za- chorowalności na raka jelita grubego, szacuje się, iż do 2025 r. liczba zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego wzrośnie i wyniesie ogółem 24,6 tys. (15,5 tys. u mężczyzn oraz 9,1 tys. u kobiet). Ponadto do 2025 roku wzrośnie także liczba zgonów z powodu raka jelita grubego – do ok. 16,4 tys. (10 tys. wśród mężczyzn i 6,4 tys. wśród kobiet).<sup>20</sup>

Wzrost zachorowalności na raka jelita grubego wiąże się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego na leczenie chorych. Do kosztów związanych z rakiem jelita grube- go należą m. in. koszty operacji, hospitalizacji, chemioterapii, immunoterapii, leczenia towarzyszącego.

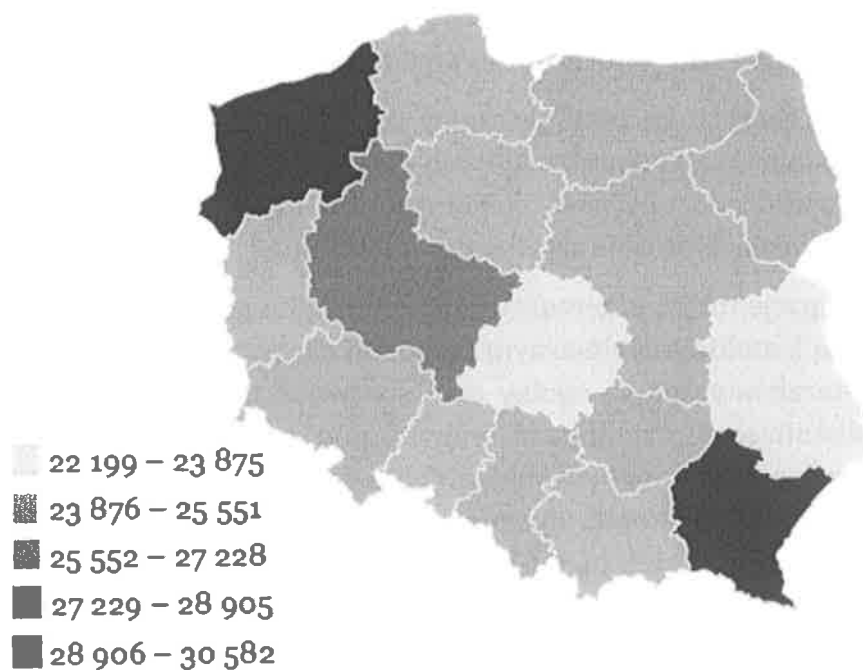
W raporcie Polskiego Towarzystwa Onkologicznego z 2014 roku oszacowano, iż koszty leczenie nowo zdiagnozowanych pacjentów z nowotworem okrężnicy w roku 2012 wy- niosły od 16,8 tys. zł do 21,3 tys. zł na osobę w zależności od województwa (Ryc. 4). Koszty leczenia nowo zdiagnozowanych pacjentów z nowotworem odbytnicy były wyż- sze i wynosiły od 22,2 tys. zł do 30,6 tys. zł na osobę w zależności od województwa (Ryc. 5).<sup>13</sup>

Rak jelita grubego związany jest z obniżeniem jakości życia wśród chorych, w tym w odniesieniu do funkcjonowania społecznego, ale także ograniczenia uczestnictwa w ży- ciu zawodowym.<sup>10</sup>

Ryc. 4. Wydatki NFZ na leczenie nowych potwierdzonych przypadków nowotworu okrężnicy na osobę z 2012 roku (w PLN). Analiza nie obejmuje kosztów poniesionych w 2012 roku na leczenie pacjentów zdiagnozowanych w latach wcześniejszych.<sup>13</sup>



Ryc. 5. Wydatki NFZ na leczenie nowych potwierdzonych przypadków nowotworu odbytnicy na osobę z 2012 roku (w PLN). Analiza nie obejmuje kosztów poniesionych w 2012 roku na leczenie pacjentów zdiagnozowanych w latach wcześniejszych.<sup>13</sup>



### 2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

Zasadniczym sposobem leczenia raka jelita grubego (zarówno okrężnicy, jak i odbytnicy) jest resekcja odcinka jelita z guzem, połączona z usunięciem okolicznych węzłów chłonnych. Resekcję wykonuje się metodą tradycyjną lub laparoskopową. W przypadku niezaawansowanych, dobrze zróżnicowanych i niewielkich guzów możliwe jest wycięcie metodami endoskopowymi, w tym TEM (przezodbytowa endoskopowa mikrochirurgia, ang. *transanal endoscopic microsurgery*).<sup>1,4</sup>

U części chorych na raka odbytnicy stosuje się przedoperacyjną radioterapię lub radiochemioterapię. Celem takiego postępowania jest zmniejszenie masy guza przed operacją oraz zmniejszenie częstości nawrotów miejscowych. Radykalna radioterapia może być także alternatywą do operacji u pacjentów z poważnymi obciążeniami internistycznymi, którzy nie mogą zostać zoperowani.<sup>4</sup>

Wskazaniem do stosowania leczenia uzupełniającego jest III stopień zaawansowania nowotworu. U chorych z tej grupy, jeśli nie występują przeciwwskazania wynikające z obecności schorzeń współistniejących, stosuje się uzupełniającą chemioterapię.<sup>1</sup> Leczenie uzupełniające można także rozważyć przy występowaniu czynników większego ryzyka wznowy, takich jak cecha T4a, duży stopień złośliwości histologicznej, mała liczba usuniętych węzłów chłonnych (<12), perforacja, zabieg wykonywany w trybie pilnym np. z powodu niedrożności.<sup>1</sup>

W leczeniu uzupełniającym stosuje się najczęściej fluorouracyl z folinianem wapnia, kapecytabinę, oksaliplatynę (w różnych schematach). Schematy chemioterapii wykorzystywane w leczeniu uzupełniającym raka jelita grubego przedstawiono w Tab. 8.

Radioterapia uzupełniająca u chorych na raka okrężnicy nie ma istotnego znaczenia. Natomiast u pacjentów chorych na raka odbytu, u których nie przeprowadzono radioterapii przedoperacyjnej i stwierdzono obecność niekorzystnych czynników rokowniczych, w ramach terapii uzupełniającej stosuje się chemioradioterapię.<sup>4</sup>

Optymalna strategia leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego powinna być dobrana po konsultacjach z multidyscyplinarnym zespołem ekspertów. Czynnikiem determinującymi strategię terapeutyczną są ogólny stan sprawności, funkcjonowanie narządów i choroby współistniejące.<sup>21</sup> Czynnikiem branym pod uwagę przy doborze leczenia systemowego chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego są także: możliwość wykonania radykalnej metastazektomii, dynamika choroby, obecność objawów klinicznych oraz preferencje chorego.<sup>1</sup> Jeżeli to możliwe, należy rozważyć resekcję przerzutów. Podstawą leczenia chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego jest chemioterapia lub chemioterapia w skojarzeniu z lekami ukierunkowanymi molekularnie.<sup>21</sup>

U chorych w dobrym stanie sprawności w pierwszej linii leczenia stosuje się schematy zawierające fluorouracyl oraz irynotekan (np. FOLFIRI) lub oksaliplatynę (np. FOLFOX-4, CAPOX). Wybór schematu zależy od obecności przeciwwskazań do podania irynotekanu lub oksaliplatyny, wynikających z oczekiwanych toksyczności oraz zaplanowanej



strategii leczenia sekwencyjnego. Stosowanie programu leczenia z irynotekaniem w pierwszej, a z oksaliplatyną w drugiej linii, lub odwrotnie, jest standardowym sposobem postępowania pozwalającym na uzyskanie mediany czasu przeżycia chorych wynoszącej ok. 21 miesięcy. Chorzy w gorszym stanie sprawności lub z przeciwwskazaniami do stosowania irynotekanu lub oksaliplatyny mogą być leczeni fluorouracyłem z folinianem wapniowym lub samą kapecytabiną.<sup>1</sup>

Do terapii ukierunkowanych molekularnie stosowanych u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego należą:

- antagonistą VEGF (bewacyzumab),
- antagoniści EGFR (cetuksymab i panitumumab),
- inhibitor VEGF (aflibercept),
- inhibitor wielokinazowy (regorafenib).<sup>1,21</sup>

Stosowanie bewacyzumabu w 1. linii leczenia w skojarzeniu z FOLFIRI, fluorouracyłem i folinianem wapnia lub monoterapią kapecytabiną wydłuża przeżycie i czas do progresji choroby u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego. Stwierdzono poprawę PFS u pacjentów leczonych w 1. linii schematami opartymi o fluoropirymidyny i oksaliplatynę (FOLFOXIRI) w skojarzeniu z bewacyzumabem. Wskazano również na możliwość stosowania terapii skojarzonej bewacyzumabem i schematem FOLFOX w 2. linii leczenia (poprawa przeżycia i PFS).<sup>21</sup>

Leki z grupy antagonistów EGFR mogą być podawane, zarówno w 1., jak i kolejnych liniach leczenia, jedynie pacjentom, u których wykluczono występowanie mutacji KRAS. Leki te mogą być podawane w monoterapii, a także w terapii skojarzonej ze schematami opartymi o irynotekan (FOLFIRI), a w 1. linii leczenia także ze schematem FOLFOX. Cetuksymab i panitumumab nie są rekomendowane w skojarzeniu z chemioterapią opartą o kapecytabinę.<sup>21</sup>

Aflibercept rekomendowany jest w 2. linii leczenia w skojarzeniu z FOLFIRI u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni schematami opartymi o oksaliplatynę.<sup>21</sup>

Regorafenib wykazuje skuteczność u chorych, którzy wykorzystali wszystkie dostępne opcje terapeutyczne (chemioterapia, wyżej wymienione terapie ukierunkowane molekularnie) i wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego u tych pacjentów.<sup>1</sup>

W najnowszych wytycznych postępowania w przerzutowym raku jelita grubego eksperci wskazują na możliwość zastosowania triflurydyny/typiracylu u pacjentów którzy byli uprzednio leczeni schematami zawierającymi fluoropirymidyny, oksaliplatynę, irynotekan, bewacyzumab oraz leki z grupy anty-EGFR u pacjentów z dzikim typem RAS.<sup>22,23,24</sup>

W przypadku nawrotów choroby w pierwszej kolejności należy rozważyć leczenie operacyjne lub ablację ogniska nawrotu. Jeżeli takie leczenie nie jest możliwe, stosuje się systemowe leczenie paliatywne.<sup>4</sup>

**Tab. 8. Wybrane schematy chemioterapii wykorzystywane w leczeniu uzupełniającym raka jelita grubego.<sup>1</sup>**

Schemat	Lek	Dawka	Częstość podawania
LVFU2	folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m <sup>2</sup> we wlewie <i>i.v.</i> przez 2h, dzień 1. i 2.	co 14 dni
	fluorouracyl	400 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> , dzień 1. i 2.	
	fluorouracyl	600 mg/m <sup>2</sup> we wlewie <i>i.v.</i> przez 22h, dzień 1. i 2.	
Kapecytabina	kapecytabina	1250 mg/m <sup>2</sup> <i>p.o.</i> 2x dziennie, dzień 1.-14.	co 21 dni
FOLFOX-4	oksaliplatyna	85 mg/m <sup>2</sup> we wlewie <i>i.v.</i> przez 2h jednocześnie z folinianem, dzień 1.	co 14 dni
	folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m <sup>2</sup> we wlewie <i>i.v.</i> przez 2h, dzień 1. i 2.	
	fluorouracyl	400 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> , dzień 1. i 2.	
	fluorouracyl	600 mg/m <sup>2</sup> we wlewie <i>i.v.</i> przez 22h, dzień 1. i 2.	
FLFOXIRI	irynotekan	150 mg/m <sup>2</sup> we wlewie <i>i.v.</i> przez 30 min, dzień 1.	co 14 dni
	oksaliplatyna	65 mg/m <sup>2</sup> we wlewie <i>i.v.</i> przez 2h jednocześnie z folinianem, dzień 2.	
	folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m <sup>2</sup> we wlewie <i>i.v.</i> przez 2h, dzień 2. i 3.	
	fluorouracyl	400 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> , dzień 2. i 3.	
	fluorouracyl	600 mg/m <sup>2</sup> we wlewie <i>i.v.</i> przez 22h, dzień 2. i 3.	
FOLFIRI	fluorouracyl	400 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> , dzień 1. i 2.	co 14 dni
	fluorouracyl	600 mg/m <sup>2</sup> we wlewie <i>i.v.</i> przez 22h, dzień 1. i 2.	
	folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m <sup>2</sup> we wlewie <i>i.v.</i> przez 2h, dzień 1. i 2.	
	irynotekan	180 mg/m <sup>2</sup> we wlewie <i>i.v.</i> przez 30-90 min, dzień 1.	
CAPOX (XE-LOX)	kapecytabina	850-1000 mg/m <sup>2</sup> <i>p.o.</i> 2x dziennie, dzień 1.-14.	co 21 dni
	oksaliplatyna	130 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> , dzień 1.	
Irynotekan	Irynotekan	350 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> , dzień 1.	co 21 dni

\*lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce

### 2.1.5.1 Aktualne wytyczne kliniczne leczenia zaawansowanego raka jelita grubego z przerzutami

W wyniku wyszukiwania aktualnych wytycznych klinicznych leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, opublikowanych po 2010 roku, odnaleziono 5 dokumentów:

- zalecenia Polskiej Unii Onkologii i Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2015 roku dotyczące leczenia nowotworów układu pokarmowego,
- wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2016 roku (ESMO 2016, ang. *European Society of Medical Oncology*) dotyczące diagnozy i leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego,
- amerykańskie wytyczne NCCN (ang. *National Comprehensive Cancer Network*) z 2016 roku dot. leczenia raka okrężnicy oraz leczenia raka odbytnicy (2 oddzielne dokumenty),
- wytyczne szkockiego towarzystwa SIGN (ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) z 2015 roku dot. leczenia raka jelita grubego.

Szczegółowe zalecenia leczenia zaawansowanego raka jelita grubego przedstawione przez wymienione towarzystwa opisano poniżej.

#### 2.1.5.1.1 PUO/PTOK 2015

Czynnikami branymi pod uwagę przy doborze leczenia systemowego chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego są: możliwość wykonania radykalnej metastazektomii, dynamika choroby, obecność objawów klinicznych oraz preferencje chorego. W leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego z przerzutami zastosowanie mają klasyczna chemioterapia oraz terapie ukierunkowane molekularnie.

W przypadku chorych z umiarkowanym zrakowaceniem otrzewnej zaleca się wykonanie całkowitej operacji cytoredukcyjnej (wycięcie wszystkich widocznych makroskopowo ognisk zrakowacenia) oraz dootrzewną chemioterapię w hipertermii. Takie postępowanie pozwala znacząco wydłużyć medianę przeżycia (z 12 do 33 miesięcy) oraz 5-letnie przeżycia (z 13% do 40%).<sup>1</sup>

##### 1. linia leczenia

U pacjentów w dobrym stanie ogólnym zalecana są schematy zawierające fluorouracyl oraz irynotekan (np. FOLFIRI) lub oksaliplatynę (np. FOLFOX-4, CAPOX), a u pacjentów w gorszym stanie ogólnym fluorouracyl z folinianem wapniowym lub sama kapecytabina.

Eksperti wskazują na możliwość zastosowania terapii ukierunkowanej:

- bewacyzumab + FOLFIRI,
- cetuksymab + FOLFIRI/FOLFOX-4,
- panitumumab + FOLFOX.

Jednak dane dotyczące stosowania tych terapii w 1. linii leczenia są niepewne.

## 2. linia leczenia

W 2. linii leczenia zalecane jest podawanie bewacyzumabu w skojarzeniu z FOLFOX-4 (zmniejszenie ryzyka zgonu o 25%), ewentualnie afliberceptu w skojarzeniu z FOLFIRI (zmniejszenie ryzyka zgonu o 18%).

## 3. linia leczenia

U pacjentów leczonych wcześniej fluoropirymidyną, oksaliplatyną i irynotekaniem rekomendowane jest podawanie monoterapii cetuksymabem (zmniejszenie ryzyka zgonu o 45%).

Regorafenib może być stosowany u pacjentów, u których wykorzystano wszystkie dostępne opcje terapeutyczne, jednak leczenie związane jest z ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych u znacznej części chorych (zmniejszenie ryzyka zgonu o 23%).

### 2.1.5.1.2 ESMO 2016<sup>22</sup>

W wytycznych ESMO eksperci wskazują na istotę ustalenia strategii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, w której ważną rolę odgrywa ustalenie celu leczenia.

U pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego przeżycie całkowite wynosi zwykle ok. 30 miesięcy przy zastosowaniu strategii leczenia ustalonej przez interdyscyplinarny zespół. Taka strategia zwykle obejmuje:

- ok. 4-6 miesięcy pierwszej linii leczenia,
- 4-6 (do 8) miesięcy terapii podtrzymującej lub brak terapii po resekcji i/lub ablacji wykonanej po pierwszej linii leczenia,
- ok. 3 miesiące wznowienia leczenia (lub leczenie pomimo progresji),
- 5-7 miesięcy drugiej linii leczenia,
- przerwę w terapii przed rozpoczęciem kolejnej linii leczenia,
- ok. 3 miesiące trzeciej linii leczenia,
- czwartą linię leczenia (u pacjentów z dzikim typem RAS),
- kilka miesięcy ponownego zastosowania terapii z pierwszej linii (ang. *re-challenge*),
- kilka miesięcy najlepszej terapii podtrzymującej.

## 1. linia leczenia

W pierwszej linii terapii przerzutowego raka jelita grubego zalecane jest leczenie celowane, w tym leki anty-VEGF (bewacyzumab) oraz anty-EGFR (cetuksymab/panitumumab).

Bewacyzumab powinien być stosowany w skojarzeniu ze schematami FOLFOX, CAPOX lub FOLFIRI, a w szczególnych przypadkach (dobry stan zdrowia pacjenta, celem leczenia redukcja wielkości guza) możliwa jest terapia w skojarzeniu z FOLFOXIRI. U pacjen-

tów, którzy nie tolerują wyżej wymienionych złożonych schematów można stosować bewacyzumab w skojarzeniu z monoterapią fluoropirymidyną.

Terapia anti-EGFR zalecana jest u pacjentów z dzikim typem genu RAS, w kombinacji ze schematem FOLFOX lub FOLFIRI. Nie należy łączyć leków anti-EGFR ze schematami opartymi o kapecytabinę lub fluorouracyl w podaniu dożylnym.

## *2. linia leczenia*

W przypadku pacjentów, którym nie podawano wcześniej bewacyzumabu należy rozważyć leczenie antyangiogenne (bewacyzumab lub aflibercept). Aflibercept może być stosowany jedynie w kombinacji z FOLFIRI w przypadku pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby w czasie leczenia schematem zawierającym oksaliplatynę.

U pacjentów leczonych wcześniej bewacyzumabem należy rozważyć:

- kontynuację leczenia bewacyzumabem,
- zastosowanie afliberceptu lub ramikirumabu (w skojarzeniu z FOLFIRI) u chorych uprzednio leczonych schematem opartym o oksaliplatynę,
- terapię anti-EGFR w skojarzeniu z FOLFIRI lub irynotekaniem u pacjentów z dzikim typem genu KRAS (dzikim typem genu BRAF).

## *3. linia leczenia*

U pacjentów z dzikim typem genu KRAS oraz BRAF, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami z grupy anti-EGFR, zaleca się podawanie cetuksymabu lub panitumumabu (leki jako monoterapie mają taką samą aktywność, cetuksymab w skojarzeniu z irynotekaniem jest bardziej aktywny niż sam cetuksymab u pacjentów opornych na irynotekan).

W przypadku pacjentów leczonych uprzednio schematami zawierającymi fluoropirymidyny, oksaliplatynę, irynotekan, bewacyzumab oraz leki z grupy anti-EGFR u pacjentów z dzikim typem RAS, rekomendowane jest stosowanie regorafenibu lub **triflurydyny/typiracylu**, przy czym **triflurydyna/typiracyl** charakteryzują się mniejszą toksycznością niż regorafenib przy podobnej skuteczności.

### **2.1.5.1.3 NCCN 2017<sup>23,24</sup>**

W 1. linii leczenia pacjentów z zaawansowanym przerzutowym rakiem jelita grubego rekomendowane są następujące schematy leczenia:

- FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI,
- terapia skojarzona FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI/kapecytabiną/fluorouracylem i folinianem wapnia z bewacyzumabem,
- terapia skojarzona FOLFOX/FOLFIRI z cetuksymabem/panitumumabem (jedynie u pacjentów z dzikim typem genu KRAS).

W 2. linii leczenia również zalecane są schematy oparte o chemioterapię, w tym FOLFIRI (u pacjentów, którzy przyjmowali wcześniej leczenie oparte o FOLFOX, CAPOX) lub

FOLFOX/CAPOX (u pacjentów którzy przyjmowali wcześniej leczenie oparte o FOLFIRI) i irynotekan. Schematy te mogą być podawane jako monoterapie lub w skojarzeniu z bewacyzumabem (preferowane)/afliberceptem/ramukirumabem. U pacjentów z dzikim typem genu KRAS możliwe jest stosowanie cetuksymabu/panitumumabu, w tym w skojarzeniu z FOLFIRI lub irynotekaniem (o ile nie podawano wcześniej antagonisty EGFR). U pacjentów ze stwierdzonym zaburzeniem mechanizmów naprawczych DNA czyli wysokim stopniem niestabilności mikrosatelitarnej (ang. *microsatellite instability high, MSI-H*) można w 2 lub kolejnej linii leczenia rozważyć zastosowanie niwolumabu lub pembrolizumabu.

W 3. linii leczenia możliwe jest stosowanie cetuksymabu/panitumumabu, w tym w skojarzeniu z irynotekaniem (o ile nie podawano wcześniej antagonisty EGFR i jedynie u pacjentów z dzikim typem genu KRAS). Jeżeli pacjent nie przyjmował wcześniej terapii opartej o FOLFOX lub CAPOX można rozważyć podawanie tych schematów w monoterapii. U pozostałych pacjentów zalecane jest leczenie regorafenibem lub **triflurydyną z typiracylem**.

W kolejnej linii leczenia u wszystkich pacjentów rekomendowane jest stosowanie regorafenibu lub **triflurydyny z typiracylem** (o ile nie były wcześniej stosowane) lub udział pacjenta w badaniu klinicznym lub podawanie najlepszej dostępnej terapii podtrzymującej.

#### 2.1.5.1.4 SIGN 2016<sup>25\*</sup>

U wszystkich pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego należy rozważyć rozpoczęcie chemioterapii. U pacjentów w dobrym stanie ogólnym rekomendowaną terapią są schematy FOLFOX, CAPOX lub FOLFIRI. Dobór 1. linii leczenia zależy od stanu pacjenta, chorób współistniejących i celu leczenia.

U pacjentów, dla których terapia fluorouracylem i folinianem wapnia nie jest wskazana, można rozważyć podawanie raltitreksedu.

W 2. linii leczenia rekomendowane jest podawanie irynotekanu (u pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali leczenie z oksaliplatyną) lub oksaliplatyny (u pacjentów leczonych uprzednio irynotekaniem).

Pomimo, iż potwierdzono skuteczność bewacyzumabu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, nie jest on aktualnie rekomendowany przez *Scottish Medicines Consortium*, ze względu na brak efektywności kosztowej.

Cetuksymab i panitumumab nie są aktualnie rekomendowane u pacjentów z zaawansowanym rakiem opornym na chemioterapię. Stosowanie cetuksymabu można rozważyć w 1. linii leczenia w skojarzeniu z FOLFOX lub FOLFIRI u chorych z potwierdzonym dzi-

---

\* zaktualizowane wytyczne z 2011 roku, aktualizacja w październiku 2015 r.

kim typem genu KRAS. Nie zaleca się podawania cetuksymabu w skojarzeniu z oksaliplatiną i kapecytabiną.

### 2.1.5.2 Podsumowanie

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej dot. leczenia zaawansowanego raka jelita grubego.

**Tab. 9. Podsumowanie aktualnych wytycznych klinicznych leczenia zaawansowanego raka jelita grubego.**

Temat rekomendacji	Treść rekomendacji		
	1. linia leczenia	2. linia leczenia	3. linia leczenia
Wytyczne PUO/PTOK 2015 <sup>1</sup>			
Wytyczne postępowania w przypadku leczenia przerzutowego raka jelita grubego	<p>W pierwszej linii leczenia stosuje się schematy chemioterapii zawierające poza fluoropirymidyną także irynotekan np. FOLFIRI lub oksaliplatinę np. FOLFOX-4 lub CAPOX.</p> <p>Standardowo stosuje się schemat zawierający oksaliplatinę a następnie schemat zawierający irynotekan lub odwrotnie. Wybór konkretnego schematu leczenia zależy od przeciwwskazań do stosowania irynotekanu lub oksaliplatin.</p> <p>Możliwe jest również dołączenie do schematów chemioterapii terapii ukierunkowanych molekularnie: bewacyzumabu, cetuksymabu oraz panitumumab. Jednak dane dotyczące dołączenia tych substancji w I linii leczenia są niepewne.</p>	<p>W drugiej linii leczenia należy kontynuować schematy chemioterapii z dołączeniem terapii ukierunkowanych molekularnie. Możliwe jest skojarzenie bewacyzumabu ze schematem FOLFOX-4 (zmniejsza względne ryzyko zgonu o 25%). Można również skojarzyć cetuksymab z irynotekaniem lub panitumumab ze schematem FOLFIRI jednak nie ma danych wskazujących na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego. Ponadto wprowadzenie cetuksymabu oraz panitumumabu możliwe jest jedynie u pacjentów z prawidłowym genem KRAS (około 40% chorych ma mutację aktywującą genu i terapia nie jest u nich skuteczna).</p>	<p>W trzeciej linii leczenia możliwe jest zastosowanie cetuksymabu, który wydłuża medianę całkowitego czasu przeżycia z 4,8 do 9,5 miesiąca. Możliwa jest również monoterapią regorafenibem u pacjentów wcześniej leczonych wszelkimi dostępnymi metodami. Terapia ta zmniejsza względne ryzyko zgonu o 23%, jednak niesie za sobą ryzyko niepożądanych działań u znacznej części chorych.</p>
Wytyczne ESMO 2016 <sup>22</sup>			
Wytyczne postępowania w przypadku leczenia przerzutowego raka jelita	<p>W pierwszej linii leczenia rekomenduje się stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- schematem FOLFOX lub FOLFIRI lub CAPOX,</li> </ul>	<p>W drugiej linii leczenia u pacjentów niestosujących bewacyzumabu należy rozważyć leczenie antyangiogenne (bewacyzumab lub aflibercept).</p>	<p>W trzeciej linii leczenia u pacjentów z dzikim typem genów KRAS oraz BRAF zaleca się zastosowanie cetuksymabu lub panitumumabu.</p>

Temat rekomendacji	Treść rekomendacji		
	1. linia leczenia	2. linia leczenia	3. linia leczenia
grubego	<ul style="list-style-type: none"> <li>- schematem FOLFOXIRI u pacjentów o dobrym stanie zdrowia,</li> <li>- monoterapią fluoropiryimidyną u pacjentów nie tolerujących agresywnych terapii.</li> </ul> <p>U pacjentów z dzikim typem genu KRAS możliwe jest zastosowanie cetuksymabu oraz panitumumabu w skojarzeniu ze schematem FOLFOX lub FOLFIRI.</p>	<p>U pacjentów wcześniej stosujących bewacyzumab należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kontynuację leczenia bewacyzumabem,</li> <li>- zastosowanie afliberceptu lub ramikirumabu (w skojarzeniu z FOLFIRI) u chorych uprzednio leczonych schematem opartym o oksaliplatynę,</li> <li>- terapię anty-EGFR (cetuksymab lub panitumumab) w skojarzeniu z FOLFIRI lub irynotekaniem u pacjentów z dzikim typem genu KRAS (dzikim typem genu BRAF).</li> </ul>	<p>U pacjentów wcześniej leczonych wszelkimi dostępnymi terapiami rekomendowane jest zastosowanie regorafenibem lub leczenia skojarzonego <b>triflurydyna/typiracylu</b>. Terapie te mają podobną skuteczność, jednak <b>triflurydyna/typiracylu</b> charakteryzuje się mniejszą toksycznością.</p>
Wytyczne NCCN 2017 <sup>23,24</sup>			
Wytyczne postępowania w przypadku leczenia przerzutowego raka jelita grubego	<p>W pierwszej linii leczenia rekomenduje się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- schematów FOLFOX, CAPOX lub FOLFIRI,</li> <li>- skojarzenia schematów FOLFOX, CAPOX FOLFIRI lub FOLFOXIRI lub leczenia kapecytabiną, fluorouracyłem lub folinianem wapnia z bewacyzumabem,</li> <li>- u pacjentów z dzikim typem genu KRAS skojarzenie schematów FOLFOX lub FOLFIRI z cetuksymabem lub panitumumabem.</li> </ul>	<p>W drugiej linii leczenia rekomenduje się zastosowanie innego schematu leczenia (FOLFOX u pacjentów u których wcześniej stosowano CAPOX/FOLFIRI, natomiast u pacjentów wcześniej stosujących FOLFOX należy zastosować CAPOX/FOLFIRI) w połączeniu z irynotekaniem. Można zastosować takie leczenie jako monoterapia lub w skojarzeniu z bewacyzumabem lub cetuksymabem/panitumumabem (u pacjentów z dzikim typem genu KRAS). U pacjentów z MSI-H można w II lub kolejnej linii leczenia rozważyć zastosowanie niwolumabu lub pembrolizumabu.</p>	<p>W trzeciej linii leczenia możliwe jest zastosowanie cetuksymabu/panitumumabu w skojarzeniu z irynotekaniem u pacjentów z dzikim genem KRAS lub schematem CAPOX lub FOLFOX (o ile wcześniej takie leczenie nie było wprowadzone).</p> <p>U pacjentów, u których zastosowano wszystkie możliwe strategie leczenia w trzeciej i kolejnych liniach leczenia należy zastosować terapię regorafenibem lub leczenia skojarzonego <b>triflurydyna/typiracylu</b>. W linii 4 lub kolejnych można rozważyć włączenie pacjenta do badań klinicznych.</p>



Temat rekomendacji	Treść rekomendacji		
	1. linia leczenia	2. linia leczenia	3. linia leczenia
Wytyczne SIGN 2016 <sup>25</sup>			
Wytyczne postępowania w przypadku leczenia przerzutowego raka jelita grubego	W pierwszej linii zaleca się stosowanie chemioterapii schematami FOLFOX, CAPOX lub FOLFIRI. W przypadku pacjentów, którzy nie mogą być poddani wyżej wymienionymi schematami, można rozważyć zastosowanie raltitrexedu.	W drugiej linii leczenia rekomendowane jest stosowanie irynotekanu (u pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali leczenie z oksaliplatyną) lub oksaliplatyny (u pacjentów leczonych uprzednio irynotekaniem).  Nie jest rekomendowane stosowanie bewacyzumabu ze względu na brak efektywności kosztowej. Cetuksymab i panitumumab nie są aktualnie rekomendowane u pacjentów z zaawansowanym rakiem opornym na chemioterapię.	Brak wytycznych dotyczących trzeciej i kolejnych linii leczenia.

## 2.2 Wybór populacji docelowej

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, produkt leczniczy Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl) może być stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymali wcześniej inne dostępne leczenie, w tym chemioterapię fluoropirymidynami, oksaliplatyną i irynotekaniem oraz terapię inhibitorami VEGF i inhibitorami EGFR, bądź też nie kwalifikują się do tego typu leczenia.

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[REDACTED]

Dokładna analiza dotycząca liczby potencjalnych pacjentów znajduje się w analizie wpływu na budżet.

### 3 INTERWENCJA – Triflurydyna/Typiracyl (Lonsurf®)

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące produktu leczniczego Lonsurf®. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.<sup>27</sup>

#### 3.1 Charakterystyka interwencji

<b>Nazwa międzynarodowa</b>	Triflurydyna/typiracyl
<b>Nazwa handlowa</b>	Lonsurf®
<b>Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)</b>	L01BC59 (leki przeciwnowotworowe, antymetabolity)
<b>Postać</b>	Tabletki powlekane
<b>Substancja czynna</b>	Triflurydyna + typiracyl
<b>Dawka</b>	15 mg + 6,14 mg, 20 mg + 8,19 mg.
<b>Droga podania</b>	doustnie
<b>Rodzaj i wielkość opakowania, EAN</b>	15 mg + 6,14 mg: blister (Al/Al) 20 tabletek, 5901571320618, blister (Al/Al) 60 tabletek, 5901571320625. 20 mg + 8,19 mg: blister (Al/Al) 20 tabletek, 5901571320632, blister (Al/Al) 60 tabletek, 5901571320649.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Lonsurf® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia, tj. chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anti-VEGF oraz leków anti-EGFR.
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka początkowa produktu Lonsurf® u dorosłych to 35 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała/dawkę podawana doustnie dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu.
<b>Mechanizm działania</b>	Po wychwycie w komórkach rakowych, triflurydyna jest fosforylowana przez kinazę tymidynową, następnie metabolizowana w komórkach do substratu kwasu deoksyrybonukleinowego DNA i wbudowana bezpośrednio w DNA, tym samym zaburzając funkcję DNA, aby zapobiec proliferacji komórek.
<b>Procedura rejestracyjna</b>	Centralna

<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:</b>	25.04.2016
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Les Laboratoires Servier 50 rue Carnot 92284 Suresnes Cedex Francja

### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Lonsurf® został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) w dniu 25.04.2016 we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego uprzednio leczonych lub u których nie rozważa zastosowania innych dostępnych metod leczenia.

Lonsurf® został dopuszczony do obrotu pod warunkiem dodatkowego monitorowania leku.

### 3.1.2 Mechanizm działania

Produkt leczniczy Lonsurf® składa się z analogu nukleozydowego tymidyny, triflurydyny, oraz z inhibitora fosforylasy tymidynowej (TPazy), typiracylu chlorowodorku w stosunku molowym 1:0,5 (stosunek masowy 1:0,471).

Triflurydyna po wychwycie w komórkach nowotworowych jest fosforylowana przez kinazę tymidynową a następnie jest metabolizowana do substratu kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) i bezpośrednio wbudowywana w strukturę DNA. Zaburza to funkcję DNA i uniemożliwia proliferację komórek.

Triflurydyna w komórce jest szybko rozkładana przez TPazę. Po podaniu doustnym w wyniku efektu pierwszego przejścia triflurydyna jest metabolizowana. Dlatego niezbędnym jest dodatek inhibitora TPazy czyli typiracylu chlorowodorku.

### 3.1.3 Zarejestrowane wskazania

Lonsurf® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia, tj. chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anti-VEGF oraz leków anti-EGFR.

### 3.1.4 Dawkowanie i sposób podania

Lonsurf® jest przeznaczony do podawania doustnego. Należy zażyć tabletki popijając szklanką wody w ciągu godziny po zakończeniu porannego i wieczornego posiłku.

Zalecana dawka początkowa produktu Lonsurf® u dorosłych to 35 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.)/dawkę podawana doustnie dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu, podawana tak długo, jak długo obserwuje się korzyści

z leczenia lub do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Dawkowanie oblicza się na podstawie powierzchni ciała pacjenta (Tab. 10). Nie należy przekraczać 80 mg/dawkę.

Jeśli dawki pominięto lub wstrzymano, pacjent nie powinien przyjmować pominiętych dawek.

**Tab. 10. Dawka początkowa obliczona na podstawie powierzchni ciała pacjenta.**

Dawka początkowa	Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> pc.)	Dawka w mg (2 x na dobę)	Liczba tabletek na dawkę (2x na dobę)		Całkowita dawka dobową (mg)
			15 mg + 6,14 mg	20 mg + 8,19 mg	
35 mg/m <sup>2</sup> pc.	< 1,07	35	1	1	70
	1,07 - 1,22	40	0	2	80
	1,23 - 1,37	45	3	0	90
	1,38 - 1,52	50	2	1	100
	1,53 - 1,68	55	1	2	110
	1,69 - 1,83	60	0	3	120
	1,84 - 1,98	65	3	1	130
	1,99 - 2,14	70	2	2	140
	2,15 - 2,29	75	1	3	150
	≥ 2,30	80	0	4	160

Może być konieczne dostosowanie dawki, ze względu na bezpieczeństwo pacjenta oraz tolerowanie przez niego leku. Zezwala się maksymalnie na 3 zmniejszenia dawki do minimalnej dawki 20 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę (Tab. 13). Nie zezwala się na zwiększenie dawki, jeśli była wcześniej zmniejszona.

W przypadku wystąpienia u pacjentów hematologicznych i (lub) niehematologicznych objawów toksyczności należy przestrzegać kryteriów przerwania, wznowienia i zmniejszenia dawkowania, umieszczonych w Tab. 11 i Tab. 12.

**Tab. 11. Kryteria przerwania dawkowania oraz kryteria wznowienia terapii w przypadku hematologicznych objawów toksyczności związanych z zahamowaniem czynności szpiku kostnego.**

Parametr	Kryteria przerwania dawkowania	Kryteria wznowienia terapii*
Liczba neutrofilii	< 0,5 × 10 <sup>9</sup> /l	≥ 1,5 × 10 <sup>9</sup> /l
Liczba płytek krwi	< 50 × 10 <sup>9</sup> /l	≥ 75 × 10 <sup>9</sup> /l

\* Kryteria wznowienia terapii stosowane na początku następnego cyklu u wszystkich pacjentów niezależnie od tego, czy były spełnione kryteria przerwania dawkowania

**Tab. 12. Zalecenia modyfikacji dawki produktu Lonsurf w przypadku hematologicznych i niehematologicznych działań niepożądanych.**

Działanie niepożądane	Zalecane modyfikacje dawki
<ul style="list-style-type: none"> <li>- neutropenia z gorączką,</li> <li>- neutropenia 4. stopnia wg CTCAE* (&lt; <math>0,5 \times 10^9/l</math>) lub małopłytkowość (&lt; <math>25 \times 10^9/l</math>), powodująca opóźnienie rozpoczęcia następnego cyklu leczenia o ponad tydzień,</li> <li>- niehematologiczne działanie niepożądane 3. lub 4. stopnia wg CTCAE*; oprócz nudności i (lub) wymiotów 3. stopnia kontrolowanych za pomocą leków przeciwwymiotnych lub biegunki leczonej skutecznie lekiem przeciwbiegunkowym.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- należy przerwać leczenie do chwili zmniejszenia się objawów toksyczności do 1. stopnia lub osiągnięcia stanu wyjściowego u pacjenta,</li> <li>- wznowiając dawkowanie należy zmniejszyć dawkę o 5 mg/m<sup>2</sup>pc./dawkę w odniesieniu do poprzedniego dawkowania (Tab. 13),</li> <li>- zezwala się na zmniejszenie dawki do dawki minimalnej 20 mg/m<sup>2</sup>pc./dawkę dwa razy na dobę,</li> <li>- po zmniejszeniu dawki, nie należy jej zwiększać.</li> </ul>

\* klasyfikacja wg CTCAE - ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

### 3.1.4.1 Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek:

- u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub z końcowym stadium niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min lub konieczność dializy) nie zaleca się podawania produktu Lonsurf<sup>®</sup>, ponieważ nie oceniono stosowania produktu Lonsurf<sup>®</sup> u tych pacjentów,
- u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 59 ml/min) częściej występują zdarzenia niepożądane oraz częściej stosuje się opóźnienie podania leku lub zmniejszenie dawki; dodatkowo obserwuje się większą ekspozycję na triflurydynę oraz typiracyl. U pacjentów z umiarkowanym oraz lekkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny odpowiednio 30 do 59 ml/min oraz 60 do 89 ml/min) nie zaleca się dostosowania dawki początkowej.

Zaburzenie czynności wątroby:

- nie zaleca się podawania produktu leczniczego Lonsurf<sup>®</sup> u pacjentów z wyjściowym umiarkowanym oraz ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (*National Cancer Institute Criteria*, grupy C i D, stężenie bilirubiny całkowitej > 1,5-krotnej wartości górnej granicy zakresu wartości prawidłowych) ponieważ w przypadku pacjentów z wyjściowym umiarkowanym oraz ciężkim zaburzeniem czynności wątroby częściej obserwowano hiperbilirubinemię 3. i 4. stopnia. Jednakże to leczenie opiera się na bardzo ograniczonych danych,
- u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby nie zaleca się dostosowania początkowej dawki leku.

Pacjenci w podeszłym wieku:

- u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat nie jest wymagane dostosowanie dawki początkowej,
- dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu u pacjentów powyżej 75 lat są ograniczone.

Dzieci i młodzież:

- produkt leczniczy Lonsurf® nie jest wskazany do leczenia dzieci i młodzieży z przerzutowym rakiem jelita grubego.

**Tab. 13. Zmniejszenie dawki według powierzchni ciała pacjenta.**

Zmniejszona dawka	Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> pc.)	Dawka w mg (2 x na dobę)	Liczba tabletek na dawkę (2 x na dobę)		Całkowita dawka dobową (mg)
			15 mg + 6,14 ma	20 mg + 8,19 mg	
<b>Poziom 1. zmniejszenia dawki: z 35 mg/m<sup>2</sup>pc. do 30 mg/m<sup>2</sup>pc.</b>					
30 mg/m <sup>2</sup> pc.	< 1,09	30	2	0	60
	1,09 - 1,24	35	1	1	70
	1,25 - 1,39	40	0	2	80
	1,40 - 1,54	45	3	0	90
	1,55 - 1,69	50	2	1	100
	1,70 - 1,94	55	1	2	110
	1,95 - 2,09	60	0	3	120
	2,10 - 2,28	65	3	1	130
	≥ 2,29	70	2	2	140
<b>Poziom 2. zmniejszenia dawki: z 30 mg/m<sup>2</sup>pc. do 25 mg/m<sup>2</sup>pc.</b>					
25 mg/m <sup>2</sup> pc.	< 1,10	25*	2*	1*	50*
	1,10 - 1,29	30	2	0	60
	1,30 - 1,49	35	1	1	70
	1,50 - 1,69	40	0	2	80
	1,70 - 1,89	45	3	0	90
	1,90 - 2,09	50	2	1	100
	2,10 - 2,29	55	1	2	110
	≥ 2,30	60	0	3	120
<b>Poziom 3. zmniejszenia dawki: z 25 mg/m<sup>2</sup>pc. do 20 mg/m<sup>2</sup>pc.</b>					
20 mg/m <sup>2</sup> pc.	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 - 1,34	25*	2*	1*	50*
	1,35 - 1,59	30	2	0	60
	1,60 - 1,94	35	1	1	70
	1,95 - 2,09	40	0	2	80
	2,10 - 2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100

\* Gdy całkowita dawka dobową wynosi 50 mg, pacjenci powinni przyjmować 1 tabletkę (20 mg + 8,19 mg) rano i 2 tabletki po (15 mg + 6,14 mg) wieczorem.



### 3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### 3.1.6 Przedawkowanie

Nie istnieje odtrutka w przypadku przedawkowania produktu Lonsurf®. Leczenie przedawkowania powinno obejmować zwalczanie występujących objawów klinicznych i zapobieganie rozwojowi powikłań. Głównym spodziewanym powikłaniem przedawkowania jest hamowanie czynności szpiku kostnego.

Największa dawka produktu Lonsurf® podawana w badaniach klinicznych wynosiła 180 mg/m<sup>2</sup>pc. na dobę. Zgłaszane działania niepożądane były zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa.

### 3.1.7 Działania niepożądane

Najcięższe obserwowane działania niepożądane u pacjentów przyjmujących Lonsurf® to hamowanie czynności szpiku kostnego oraz toksyczne działanie na układ pokarmowy.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi (≥30%) u pacjentów przyjmujących Lonsurf są:

- neutropenia [54% (35% ≥ stopień 3.)],
- nudności [39% (1% ≥ stopień 3.)],
- zmęczenie [35% (4% ≥ stopień 3.)],
- niedokrwistość [32% (13% ≥ stopień 3.)],
- leukopenia [31% (12% ≥ stopień 3.)].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących Lonsurf®, które powodowały przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki, opóźnienie podania dawki lub przerwanie dawkowania były:

- neutropenia,
- ogólne pogorszenie stanu zdrowia,
- niedokrwistość,
- neutropenia z gorączką,
- zmęczenie,
- biegunka,
- duszność.

Działania niepożądane obserwowane u 533 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, leczonych dawką początkową produktu Lonsurf® wynoszącą 35 mg/m<sup>2</sup>pc./dawkę, w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym III fazy (RECOURSE), przedstawiono w Tab. 14. Działania niepożądane zostały pogrupowane według klasyfikacji *System Organ Class* (SOC) oraz terminów słownika *Medical Dictionary for Regulatory* (MedDRA) w celu opisu reakcji polekowej, jej synonimów i związanych z tym stanów.

**Tab. 14. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, leczonych produktem Lonsurf® w badaniu klinicznym III fazy (RECOURSE).**

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)*	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze.		Zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie górnych dróg oddechowych.	Posocznica#, zakaźne zapalenie jelit, zakażenie płuc, zakażenie dróg żółciowych, grypa, zakażenie dróg moczowych, zakażenie dziąseł, półpasiec, grzybica stóp, kandydoza, zakażenie bakteryjne, zakażenie.
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy).			Ból nowotworowy.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego.	Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość.	Neutropenia z gorączką, limfopenia, monocytoza.	Pancytopenia, granulocytopenia, zmniejszona liczba monocytów krwi, niedobór krwinek czerwonych, leukocytoza.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania.	Zmniejszenie apetytu.	Niedobór albumin we krwi.	Odwodnienie, hiperglikemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipofosfatemia, hipernatremia, hiponatremia, hipokalcemia, dna moczanowa.
Zaburzenia psychiczne.		Bezsensowność.	Lęk.
Zaburzenia układu nerwowego.		Zaburzenie smaku, neuropatia obwodowa, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy.	Neurotoksyczność, nieprawidłowe odczuwanie bodźców, przeczulica, niedoczulica, omdlenie, parestezja, uczucie pieczenia, letarg.
Zaburzenia oka.			Zmniejszona ostrość widzenia, zamazane widzenie, podwójne widzenie, zaćma, zapalenie spojówek, suchość oczu.
Zaburzenia ucha i błędnika.			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, dolegliwości uszne.
Zaburzenia serca.			Dławica piersiowa, zaburzenia rytmu, kołatanie serca.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)*	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do < 1/100)
Zaburzenia naczyniowe.		Zaczerwienienie twarzy.	Zator, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.		Duszność, kaszel.	Zator tętnicy płucnej, wysięk opłucnowy, wyciek wodnisty z nosa, chrypka, ból jamy ustnej i gardła, krwawienie z nosa.
Zaburzenia żołądka i jelit.	Biegunka, nudności, wymioty.	Ból brzucha, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia w obrębie jamy ustnej.	Krwotoczne zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, krwotok żołądkowo-jelitowy, ostre zapalenie trzustki, wodobrzusze, niedrożność jelita, podniedrożność jelita, zapalenie okrężnicy, zapalenie żołądka, refluksowe zapalenie żołądka, zapalenie przełyku, zaburzenie opróżniania żołądka, rozdęcie brzucha, zapalenie odbytu, owrzodzenie jamy ustnej, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, ból odbytu, polip policzka, krwawienie z dziąseł, zapalenie języka, choroba przyzębia, zaburzenia zębów, odruchy wymiotne, wzdęcie z oddawaniem wiatrów, cuchnący oddech.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych.		Hiperbilirubinemia.	Toksyczne działanie na wątrobę, poszerzenie dróg żółciowych.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.		Zespół dłoniowo-podeszwowy (zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej)^, wysypka, łysienie, świąd, sucha skóra	Złuszczenie skóry, pokrzywka, reakcja nadwrażliwości na światło, rumień, trądzik, nadmierne pocenie, powstawanie pęcherzy, zaburzenia paznokci
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.			Obrzęk stawów, ból stawu, ból kości, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, osłabienie mięśni, kurczenie mięśni, ból kończyny, uczucie ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)*	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbýt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych.		Białkomocz.	Niewydolność nerek, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego, zaburzenie oddawania moczu, krwimocz, obecność krwinek białych w moczu.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi.			Zaburzenia miesiączkowania.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.	Zmęczenie.	Gorączka, obrzęk; zapalenie błon śluzowych, złe samopoczucie.	Ogólne pogorszenie stanu zdrowia, ból, uczucie zmiany temperatury ciała, suchość skóry.
Badania diagnostyczne.		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zmniejszenie masy ciała.	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG, zwiększenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zmniejszenie stężenia białka całkowitego we krwi, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego we krwi, zmniejszenie wartości hematokrytu.

\* Różne preferowane wg MedDRA terminy, które były uważane jako podobne klinicznie, zgrupowano pod jednym określeniem

# zgłaszano przypadki zgonów

^reakcja skórna dłoni i stóp

### 3.1.8 Monitorowanie stosowania technologii

Niniejszy produkt leczniczy powinien być dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

### 3.1.9 Kompetencje personelu

Lonsurf® powinien być przepisywany przez lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowej.

## 3.2 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r. preparat leczniczy Lonsurf® nie jest refundowany w żadnym wskazaniu.

### 3.2.1 Warunki refundacji dla Triflurydyna/Typiracyl (Lonsurf®)

Tab. 15. Wnioskowany sposób finansowania.

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	15 mg + 6,14 mg: blister (Al/Al) 20 tabletek – ██████████ blister (Al/Al) 60 tabletek – ██████████ 20 mg + 8,19 mg: blister (Al/Al) 20 tabletek – ██████████ blister (Al/Al) 60 tabletek – ██████████
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek dostępny w ramach programu lekowego „Triflurydyna/Typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”.
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie.
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa.
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	Tak, dokładny opis w analizie wpływu na budżet.

Tab. 16. Wnioskowane wskazanie.

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Lonsurf® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia, tj. chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anty-VEGF oraz leków anty-EGFR.
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- potwierdzony histologicznie rak jelita grubego (ICD-10: C18 - C20),</li> <li>- potwierdzenie uogólnienia nowotworu, tj. obecności przerzutów w narządach odległych na podstawie badań obrazowych,</li> <li>- potwierdzenie obecności zmiany lub zmian nowotworowych umożliwiających ocenę odpowiedzi na leczenie,</li> <li>- wiek ≥ 18 rok życia,</li> <li>- stan sprawności ogólnej według WHO 0-1,</li> <li>- wyniki badań laboratoryjnych zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego,</li> <li>- udokumentowana nieskuteczność wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynach, oksaliplatynie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anty-VEGF oraz leków anty-EGFR lub brak możliwości zastosowania wymienionych powyżej metod.<sup>26</sup></li> </ul>

<b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wystąpienie objawów nadwrażliwości na triflurydynę/typiracyl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,</li> <li>- progresja choroby,</li> <li>- wystąpienie niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności,</li> <li>- stan sprawności według WHO 3-4.<sup>26</sup></li> </ul>
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- morfologia krwi z rozmazem,</li> <li>- stężenie bilirubiny całkowitej,</li> <li>- stężenie kreatyniny,</li> <li>- aktywność transaminaz (AspAT, ALAT),</li> <li>- badanie ogólne moczu,</li> <li>- badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych,</li> <li>- badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywana tomografia komputerowa tej okolicy.<sup>26</sup></li> </ul>
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<p>Badanie przeprowadzane przed każdym cyklem podania leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- morfologia krwi z rozmazem,</li> <li>- stężenie bilirubiny całkowitej,</li> <li>- stężenie kreatyniny,</li> <li>- aktywność transaminaz (AspAT, ALAT),</li> <li>- badanie ogólne moczu,</li> <li>- co 8 tygodni lub w razie podejrzenia progresji choroby wykonanie odpowiednich badań obrazowych.<sup>26</sup></li> </ul>
<b>Monitorowanie programu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia,</li> <li>- uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia,</li> <li>- przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.<sup>26</sup></li> </ul>

### 3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla Triflurydyny/Typiracylu (Lonsurf®)

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania terapii skojarzonej triflurydyną i typiracylem w postaci tabletek powlekanych (Lonsurf®) ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia, tj. chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anti-VEGF oraz leków anti-EGFR.

Zgodnie z art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne

działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności.

Natomiast zgodnie z 15 ust. 3 po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie:

- 1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.

Terapia skojarzona triflurydyną i typiracylem (preparat Lonsurf®) jest wskazana u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy byli uprzednio leczeni wszystkimi dostępnymi środkami lub u których nie rozważa się zastosowania takiego leczenia. Obecnie brak jest refundowanych opcji terapeutycznych dla pacjentów, którzy wykorzystali wszystkie możliwości leczenia. W takim przypadku wytyczne wskazują terapię skojarzoną triflurydyną/typiracylem lub regorafenib, jednak te terapie nie są refundowane. W związku z powyższym przyjęto, że preparat Lonsurf® kwalifikuje się do nowej grupy limitowej.

### **3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT**

Do chwili obecnej (7.02.2017) produkt leczniczy Lonsurf® nie był oceniany przez AOTMiT w żadnym wskazaniu. Przedmiotem oceny Agencji były natomiast inne leki refundowane w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego:

- bewacyzumab,
- cetuksymab,
- panitumumab,
- aflibercept,
- regorafenib.

Stanowiska Rady Przejrzystości/Rady Konsultacyjnej i rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące wyżej wymienionych leków przedstawiono w Tab. 17.

Zgodnie z przedstawionymi dokumentami, pozytywną rekomendację refundacyjną w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego otrzymały następujące leki:

- bewacyzumab w 2. linii leczenia,
- cetuksymab w 1. linii leczenia,
- panitumumab w 1. i 3. linii leczenia,
- aflibercept w 2. linii leczenia.

Prezes AOTMiT przedstawił negatywną opinię dla bewacyzumabu w 1. linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego oraz dla regorafenibu u pacjentów, którzy wykorzystali wszystkie dostępne opcje terapeutyczne.

Wyszukiwano także informacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Lon-surf® we wskazaniu zaawansowanego raka jelita grubego przez zagraniczne agencje HTA.



Tab. 17. Wczesniejsze uchwały AOTM dotyczące finansowania technologii medycznych w raku jelita grubego.

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
<b>Bewacyzumab</b>			
Stanowisko RP nr 13/2015 z dnia 9 lutego 2015  Rekomendacja Prezesa AOTM nr 10/2015 z dnia 9 lutego 2015	Bewacyzumab w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego w ramach programu lekowego.	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Avastin, bewacyzumab, stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, jako pierwszą linię leczenia. <b>Uzasadnienie:</b> Porównanie schematu FOLFIRI z FOLFIRI+B bewacyzumab sugeruje, że skuteczność schematu FOLFIRI+B jako pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego byłaby tylko nieznacznie wyższa niż skuteczność obecnie stosowanego schematu FOLFIRI – podczas gdy koszt terapii wzrósłby prawie trzykrotnie, a dodatkowe roczne wydatki płatnika publicznego na lek Avastin wyniosłyby kilkadziesiąt milionów złotych.	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją leku Avastin w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”. <b>Uzasadnienie:</b> Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii nie wpływa na wydłużenie czasu do progresji choroby, czyli dla podstawowego punktu końcowego będącego jednocześnie kryterium wyłączenia z projektu programu lekowego, w porównaniu do samego schematu FOLFIRI istniejącej terapii, czyli klinicznie terapia ta może nie stanowić wartości dodanej. Za negatywną rekomendacją przemawia również szereg założeń, które wskazują na niedostosowanie analiz do rzeczywistości płatnika publicznego, przez co przedstawione oszacowania wskaźnika kosztów-efektywności terapii oraz wpływu na budżet płatnika są obarczone wyższą niepewnością.
Stanowisko RK nr 71/2011 z dnia 8 sierpnia 2011  Rekomendacja Prezesa AOTM nr 57/2011 z dnia 8 sierpnia 2011	Bewacyzumab w leczeniu raka jelita grubego jako świadczenie gwarantowane w ramach programu zdrowotnego.	Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego. <b>Uzasadnienie:</b> W opinii Rady wykazana niewielka korzyść kliniczna z dodania bewacyzumabu do chemioterapii w leczeniu II linii przerzutowego raka jelita grubego nie równoważy ryzyka poważnych działań niepożądanych tego leku, nie uzasadnia również ponoszenia wysokich kosztów terapii przez płatnika publicznego. Zastosowanie bewacyzumabu w II linii leczenia przerzutowego raka	Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego na okres trzech lat, wyłącznie po spełnieniu warunków zawartych w rekomendacji. <b>Uzasadnienie:</b> Dostępne dane kliniczne wskazują, iż dodanie bewacyzumabu do chemioterapii FOLFOX-4 w II linii leczenia u pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii opartej na irynotekanie poprawia skuteczność leczenia. Wyniki wykazują istotną statystycznie korzyść zarówno w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji, jak też przeżycia całkowitego. Z uwagi na fakt, iż lek jest obecnie podawany w ramach programu chemioterapii niestandardowej, nie

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMIT/AOTM
<p>Stanowisko RP nr 196/2014 z dnia 30 czerwca 2014</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 160/2014 z dnia 30 czerwca 2014</p>	<p>Cetuksymab w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego w ramach programu lekowego.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab) - wskazanie zaciernione.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Dostępne dowody naukowe wskazują, iż leczenie zaawansowanego raka jelita grubego cetuksymabem w połączeniu ze schematem opartym na irynotekanie (FOLFIRI) jest skuteczna w grupie chorych bez stwierdzonej mutacji w obrębie genów KRAS/NRAS. Odnalezione rekomendacje kliniczne również zalecają stosowanie preparatu cetuksymabu w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego u pacjentów z podwyższoną ekspresją EGFR oraz brakiem mutacji genów KRAS/NRAS. Eksperti kliniczni poproszeni o opinię w przedmiotowej sprawie, również wskazują na zasadność wprowadzenia finanso-</p>	<p>ma pewności, że chorzy zawsze kwalifikowani są do terapii w sposób prawidłowy. Kryteria włączenia określone w programie terapeutycznym umożliwią podawanie leku pacjentom, u których przyniesie on potencjalnie największe korzyści.</p> <p>Finansowanie omawianego świadczenia w warunkach polskich uzasadnione będzie wyłącznie w przypadku przedstawienia przez podmiot odpowiedzialny propozycji cenowej lub instrumentów podziału ryzyka (partycypacji w kosztach leczenia), które umożliwią zbliżenie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) lub w przypadku braku możliwości jego przedstawienia, kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) do prognozy efektywności kosztowej, przyjętego na poziomie trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca w Polsce.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab) w ramach istniejącej grupy limitowej, w programie lekowym „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Zgodne ze stanowiskiem RP.</p>
<b>Cetuksymab</b>			

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
<p>Stanowisko RK nr 72/2011 z dnia 8 sierpnia 2011</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 59/2011 z dnia 8 sierpnia 2011</p>	<p>Cetuksymab w leczeniu raka jelita grubego - zmiana sposobu finansowania z katalogu chemioterapii na terapeutyczny program zdrowotny</p>	<p>wanie cetuksymabu we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu/poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab”, poprzez włączenie cetuksymabu do proponowanego programu zdrowotnego.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Stosowanie cetuksymabu w ramach programu zdrowotnego, we właściwie wyselekcjonowanej grupie chorych, pod bezwzględny warunkiem stwierdzenia ekspresji receptora EGFR i braku mutacji w genie KRAS, pozwoli uzyskać najlepsze korzyści kliniczne oraz zmniejszenie kosztów płatnika w porównaniu z sytuacją obecną, w której lek ten finansowany jest w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab” ze sposobu finansowania w ramach katalogu substancji czynnych w chemioterapii poprzez włączenie cetuksymabu do proponowanego programu zdrowotnego na okres trzech lat, wyłączenie po spełnieniu warunków zawartych w rekomendacji.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> zgodne ze stanowiskiem RK</p>
<b>Panitumumab</b>			
<p>Stanowisko RP nr 164/2014 z dnia 2 czerwca 2014</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 140/2014 z dnia 2 czerwca 2014</p>	<p>Panitumumab we wskazanym leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego w ramach programu lekowego.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Vectibix (panitumumab), we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)” (zgodnie z treścią załączonego programu lekowego wniosek dotyczy I linii terapii), w ramach istniejącej grupy limitowej (1096.0 Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Dowody naukowe wskazują na skuteczność panitumumabu (wydłużenie OS, PFS, wyższe PR) w grupie chorych bez mutacji w obrębie rodziny genów RAS, a jego stosowanie w pierwszej linii leczenia zalecają reko-</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych Vectibix (panitumumab), w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”. <b>Uzasadnienie:</b> Dostępne dowody naukowe wskazują, iż terapia schematem panitumumab+FOLFOLFOX-4 jest skuteczna w grupie chorych bez mutacji w obrębie rodziny genów RAS (brak mutacji genów KRAS i NRAS w eksonach 2, 3 i 4). Odnależone rekomendacje kliniczne, zalecają stosowanie preparatu Vectibix w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego. W ocenie Prezesa Agencji, warunkiem objęcia finansowaniem panitumumabu we wnioskowanym wskazaniu powinno być obniżenie kosztów terapii do obecnie obowiązującego progu efektywności</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/IT/AOTM
		<p>mendacje międzynarodowe (ESMO, NCCN) i krajowe (PTOK). Zdaniem ekspertów klinicznych, skuteczność leku jest potwierdzona, a względnie korzystny profil bezpieczeństwa uzasadnia rozważenie możliwości stosowania leku w trybie ambulatoryjnym, co obniży koszty związane z jego podawaniem.</p>	<p>kosztowej. Jednocześnie Prezes Agencji, w ślad za Stanowiskiem Rady Przejrzystości sugeruje dostosowanie zaproponowanych przez wnioskodawcę instrumentów podziału ryzyka w celu obniżenia kosztów leczenia panitumumabem w I linii zaawansowanego raka jelita grubego.</p>
<p>Stanowisko RK nr 73/2011 z dnia 8 sierpnia 2011</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 58/2011 z dnia 8 sierpnia 2011</p>	<p>Panitumumab w leczeniu raka jelita grubego jako świadczenie gwarantowane w ramach programu zdrowotnego.</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej panitumumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Zgodnie z aktualnie dostępnymi najlepszymi dowodami naukowymi leczenie panitumumabem pozwala na nieznaczne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji, nie wykazano natomiast korzystnego wpływu leczenia panitumumabem w III linii terapii uogólnionego raka jelita grubego na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego pacjentów ani na jakość życia leczonych.</p> <p>W rozpatrywanym przypadku niższy koszt terapii panitumumabem związany jest również z uzyskaniem mniejszej korzyści zdrowotnej niż z terapii cetuksymabem, wobec czego niższa cena leku nie stanowi wystarczającej przesłanki dla finansowania panitumumabu.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej panitumumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego na okres trzech lat, wyłącznie po spełnieniu warunków zawartych w rekomendacji.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Wyniki badań klinicznych potwierdzają skuteczność panitumumabu w leczeniu III linii raka jelita grubego. Lek znacząco wydłuża medianę przeżycia bez progresji u chorych bez mutacji w genie KRAS. Skuteczność panitumumabu i cetuksymabu jest podobna. Analiza przeżyć całkowitych w badaniu była utrudniona ze względu na stosowanie leku badanego przy progresji w ramieniu kontrolnym (cross-over). Na podstawie dostępnych informacji można również wnioskować, że bezpieczeństwo stosowania panitumumabu jest wyższe niż cetuksymabu, leczenie panitumumabem jest także wygodniejsze dla pacjenta, ponieważ lek podaje się raz na 2 tygodnie.</p>
<p>Stanowisko RK nr 64/19/2010 z dnia 7 września 2010</p>	<p>Panitumumab (Vectibix) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego w III linii leczenia z uwzględnieniem</p>	<p>Rada Konsultacyjna uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z uwzględnieniem wpływu mutacji KRAS przy wykorzystaniu produktu lecz-</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej leczenie pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z uwzględnieniem wpływu mutacji KRAS przy wykorzystaniu produktu leczniczego panitumumab jako III linii leczenia, w ramach</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
<p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 32/210 z dnia 7 września 2010</p>	<p>nieniem wpływu mutacji KRAS, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>niczego Vectibix (panitumumab) jako III linii leczenia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ”, jako świadczenia gwarantowanego.  <b>Uzasadnienie:</b> Zdaniem Rady, w proponowanym terapeutycznym programie zdrowotnym NFZ, nie jest jasny sposób finansowania badań mutacji KRAS, czyli informacji podstawowej dla kwalifikowania pacjentów do leczenia panitumumabem. Nie jest też określone, jakie ośrodki mają kompetencje do wykonania badań mutacji KRAS i w którym momencie procesu diagnostycznego-terapeutycznego powinny być one wykonane (przy rozpoznaniu choroby, przy rozpoznaniu rozsiewu, czy po progresji II linii leczenia).                      Rada uważa natomiast za zasadne tymczasowe finansowanie kosztów leczenia preparatem panitumumab na dotychczasowych zasadach tj. w programie zdrowotnym chemioterapii niestandardowej, do czasu stworzenia nowego programu zdrowotnego uwzględniającego zasady oznaczania mutacji genu KRAS oraz ponownej oceny efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tego preparatu w oparciu o nowe doniesienia.</p>	<p>terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ pod warunkiem spreycyzowania zasad oznaczenia mutacji genu KRAS i sposobu finansowania badań stanu genu KRAS, określenia ośrodków kompetentnych do wykonywania tych badań oraz etapu w procesie diagnostyczno-terapeutycznym ich wykonywania. do czasu wyjaśnienia powyższych kwestii Prezes Agencji rekomenduje finansowanie terapii panitumumabem na zasadach dotychczasowych.</p>
<b>Aflibercept</b>			
<p>Stanowisko RP nr 152/2014 z dnia 26 maja 2014</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr</p>	<p>Aflibercept w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego w ramach programu lekowego</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Zaltrap (aflibercept) w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Nowatorska struktura powoduje, że mechanizm działania leku Zaltrap jest w pewnym stopniu</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Zaltrap (aflibercept) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Dostępne dowody naukowe wskazują iż terapia</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/IT/AOTM
131/2014 z dnia 26 maja 2014		odmienny od mechanizmu działania leku Avastin (bevacizumab) stosowanego w podobnym wskazaniu i refundowanego ze środków publicznych. Mimo to skuteczność kliniczna leku Zaltrap we wskazaniach do leczenia raka jelita grubego, udokumentowana niezależnymi badaniami klinicznymi, wydaje się nieznacznie tylko większa. Natomiast proponowany koszt leku Zaltrap, czyli jego stosowanie kosztowo nieefektywnym.	schematem FOLFIRI+afibercept jest istotnie skuteczniejsza od samego schematu FOLFIRI. Dodatkowo, pośrednie porównanie wykazało brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej pomiędzy obecnie finansowanym w ramach programu lekowego a wnioskowanym afiberceptem. W ocenie Prezesa Agencji, warunkiem finansowania afiberceptu powinno być obniżenie ceny leku co najmniej do progno efektywności kosztowej dla terapii z wykorzystaniem schematu FOLFIRI.
<b>Regorafenib</b>			
Stanowisko RP nr 132/2012 z dnia 3 grudnia 2012  Rekomendacja Prezesa AOTM nr 122/2012 z dnia 3 grudnia 2012	Regorafenib (Stivarga) we wskazaniu leczenia raka jelita grubego (sprawdzanie produktu w ramach importu docelowego)	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne refundowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Stivarga (regorafenib) we wskazaniu leczenia raka jelita grubego. <b>Uzasadnienie:</b> Stivarga w niewielkim stopniu (około półtora miesiąca) wydłuża życie chorych z zaawansowanym, rozsiałym rakiem jelita grubego i nieznacznie, bo tylko około tygodnia przedłuża okres wolny od progresji choroby u osób, u których standardowe metody leczenia nie powiodły się. U leczonych preparatem Stivarga istnieje wysokie ryzyko występowania niepożądanych działań, mogących w poważnym stopniu obniżyć jakość życia. Produkt ten nie znajduje się w obrocie w żadnym kraju Unii Europejskiej.	Prezes Agencji rekomenduje uznanie za niezasadne refundowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Stivarga (regorafenib) we wskazaniu leczenia raka jelita grubego. <b>Uzasadnienie:</b> zgodne ze stanowiskiem RP.

### **3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych**

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla triflurydyny/typiracylu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>,
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqw ig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca>,
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>,
- Norwegia - <http://www.kunnskapssenteret.no/en/publications>.

Zidentyfikowane rekomendacje zagranicznych agencji pochodziły z Wielkiej Brytanii (NICE) oraz Francji (HAS). Ponadto niemiecka agencja (G-BA) wydała pozytywną ocenę korzyści płynących ze stosowania triflurydyny/typiracylu. Agencja szkocka (SMC) zaleca stosowanie triflurydyny/typiracylu. Warto zaznaczyć, że wszystkie rekomendacje dotyczące preparatu Lonsurf są bardzo aktualne, najstarsza rekomendacja (NICE) pochodzi z sierpnia 2016 roku.

W Tab. 18. zestawiono znalezione rekomendacje oraz ich treść.

**Tab. 18. Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania preparatu Lonsurf ze środków publicznych.**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NICE <sup>28</sup> (Wlk. Brytania) 2016	<p><b>NICE rekomenduje stosowanie Triflurydyny/Typiracylu</b> w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego u dorosłych z uwzględnieniem następujących warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zostali oni poddani leczeniu innymi dostępnymi terapiami włącznie z antagonistami VEGF i EGFR oraz chemioterapiami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatinę, irynotekan lub gdy powyższe terapie nie są wskazane w przypadku danego pacjenta,</li> <li>- wnioskodawca zapewni preparat po obniżonej cenie uzgodnionej w ramach PAS (ang. <i>patient access scheme</i>).</li> </ul>
HAS <sup>29</sup> (Francja) 2016	<p><b>HAS rekomenduje finansowanie Triflurydyny/Typiracylu</b> w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego u dorosłych pod warunkiem, że zastosowane było wcześniejsze leczenie antagonistami VEGF i EGFR oraz chemioterapiami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatinę, irynotekan lub gdy powyższe terapie nie są wskazane w przypadku danego pacjenta.</p>
G-BA <sup>30</sup> Niemcy (2017)	<p><b>G-BA wydało pozytywną ocenę wczesnych korzyści płynących z stosowania Triflurydyny/Typiracylu</b> w porównaniu z najlepszą terapią podtrzymującą.</p>
SMC <sup>31</sup> Szkocja (2017)	<p><b>SMC zaleca stosowanie Triflurydyny/Typiracylu (Lonsurf®)</b> ze względu na poprawę przeżycia całkowitego pacjentów.</p>

### 3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r., w ramach programu lekowego leczenia zaawansowanego raka jelita grubego refundowane w Polsce są: bewacyzumab, cetuksymab i panitumumab (Tab. 19.).

Bewacyzumab podawany jest w ramach programu lekowego w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX-4. Głównymi kryteriami włączenia do leczenia bewacyzumabem są:

- histologiczne rozpoznanie raka jelita grubego,
- potwierdzenie uogólnienia nowotworu tj. obecności przerzutów w narządach odległych,
- udokumentowana nieskuteczność chemioterapii pierwszej linii z udziałem fluoropirymidyny i irynotekanu,
- brak możliwości wykonania radykalnej metastazektomii,
- niestosowanie wcześniej terapii z wykorzystaniem oksaliplatiny lub bewacyzumabu.<sup>32</sup>



Cetuksymab i panitumumab podawane są w monoterapii. Głównymi kryteriami włączenia do leczenia cetuksymabem lub panitumumabem są:

- histologiczne rozpoznanie raka jelita grubego,
- potwierdzenie uogólnienia nowotworu tj. obecności przerzutów w narządach odległych,
- brak możliwości wykonania radykalnej metastazektomii,
- udokumentowana nieskuteczność wcześniejszej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny i irynotekanu oraz oksaliplatyny (wszystkie wymienione leki muszą być zastosowane łącznie lub sekwencyjnie),
- niestosowanie wcześniejszej terapii z wykorzystaniem leków anty-EGFR,
- potwierdzenie obecności prawidłowego stanu genów KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów).<sup>32</sup>

Dodatkowo, w ramach katalogu chemioterapii w Polsce refundowane są następujące substancje w leczeniu nowotworów jelita grubego (ICD-10 C18-C20): folinian sodu, **folinian wapnia**, **kapecytabina**, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, **fluorouracyl**, ifosfamid, **irynotekan**, lanreotyd, mitomycyna, oktreotyd, **oksaliplatyna**, winblastyna, winkrystyna, winorelbina, temozomid. Wykaz leków refundowanych w chemioterapii nowotworów umiejscowionych w lokalizacji okrężnica – esica - odbytnica przedstawiono w Tab. 20.

Regorafenib i aflibercept nie są obecnie refundowane w Polsce.



Tab. 19. Leki finansowane w Polsce w ramach programu lekowego leczenia zaawansowanego raka jelita grubego.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Nr załącznika*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bevacizumabum	Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml	1 fiol. po 4 ml	5909990010486	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1274,40	1338,12	1338,12	B.4.; B.50.	bezpłatny	0
	Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml	1 fiol. po 16 ml	5909990010493	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	5097,60	5352,48	5352,48	B.4.; B.50.	bezpłatny	0
Cetuximabum	Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	5909990035922	1057.0, Cetuximab	853,20	895,86	895,86	B.4.; B.52.	bezpłatny	0
	Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990035946	1057.0, Cetuximab	4266,00	4479,30	4479,30	B.4.; B.52.	bezpłatny	0
Panitumumabum	Vectibix, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990646531	1096.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - panitumumab	1728,00	1814,40	1814,40	B.4.	bezpłatny	0
	Vectibix, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. Po 20 ml	5909990646555	1096.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - panitumumab	6912,00	7257,60	7257,60	B.4.	bezpłatny	0

\*Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji

**Tab. 20. Wykaz leków refundowanych w Polsce w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniach objętych kodami ICD-10: C18-C20.**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Nr załącznika*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Acidum levo-folinicum	Levofolic, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fioł.a 4 ml	5909990648818	1093.0	56,16	58,97	58,97	C.0.01.	bezpłatny	0
	Levofolic, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fioł.a 9 ml	5909990648825	1093.0	126,36	132,68	132,68	C.0.01.	bezpłatny	0
Calcii folinas	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fioł.po 35 ml	5909990042043	1093.0	48,60	51,03	51,03	C.0.02.	bezpłatny	0
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fioł.po 60 ml	5909990042050	1093.0	71,28	74,84	74,84	C.0.02.	bezpłatny	0
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5 amp. po 3 ml	5909990356515	1093.0	27,22	28,58	28,58	C.0.02.	bezpłatny	0
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5 amp.a 10 ml	5909990356522	1093.0	81,00	85,05	85,05	C.0.02.	bezpłatny	0
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fioł.a 20 ml	5909990356546	1093.0	32,61	34,24	34,24	C.0.02.	bezpłatny	0
	Calciumfolinat-Ebewe, kaps. twarde, 15 mg	20 szt.	5909990356713	1093.0	21,60	22,68	22,68	C.0.02.	bezpłatny	0
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fioł.po 100 ml	5909990750412	1093.0	101,52	106,60	106,60	C.0.02.	bezpłatny	0
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fioł.po 10 ml	5909991117511	1093.0	20,52	21,55	21,55	C.0.02.	bezpłatny	0
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fioł.po 20 ml	5909991117528	1093.0	35,64	37,42	37,42	C.0.02.	bezpłatny	0
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fioł.po 50 ml	5909991117566	1093.0	89,64	94,12	94,12	C.0.02.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Nr załącznika*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909991117597	1093.0	162,00	170,10	170,10	C.0.02.	bezpłatny	0
Capecitabine num	Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5055565707531	1006.0	81,00	85,05	79,27	C.5.a;C.5.b	bezpłatny	0
	Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5055565707548	1006.0	503,28	528,44	528,44	C.5.a;C.5.b	bezpłatny	0
	Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	5055565709153	1006.0	162,00	170,10	158,53	C.5.a;C.5.b	bezpłatny	0
	Capecitabine Actavis, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991003456	1006.0	81,00	85,05	79,27	C.5.a;C.5.b	bezpłatny	0
	Capecitabine Actavis, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991003463	1006.0	540,00	567,00	528,44	C.5.a;C.5.b	bezpłatny	0
	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991004699	1006.0	756,00	793,80	528,44	C.5.a;C.5.b	bezpłatny	0
	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991004736	1006.0	113,40	119,07	79,27	C.5.a;C.5.b	bezpłatny	0
	Ecansya, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	5909991011079	1006.0	129,60	136,08	79,27	C.5.a;C.5.b	bezpłatny	0
	Ecansya, tabl. powł., 300 mg	60 tabl.	5909991011147	1006.0	259,20	272,16	158,53	C.5.a;C.5.b	bezpłatny	0
	Ecansya, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	5909991011239	1006.0	864,00	907,20	528,44	C.5.a;C.5.b	bezpłatny	0
	Symlođa, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991000448	1006.0	81,00	85,05	79,27	C.5.a;C.5.b	bezpłatny	0
	Vopecidex, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991034047	1006.0	59,35	62,32	62,32	C.5.a;C.5.b	bezpłatny	0
	Vopecidex, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991034139	1006.0	323,95	340,15	340,15	C.5.a;C.5.b	bezpłatny	0
	Xeloda, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909990893416	1006.0	129,60	136,08	79,27	C.5.a;C.5.b	bezpłatny	0
Xeloda, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909990893515	1006.0	864,00	907,20	528,44	C.5.a;C.5.b	bezpłatny	0	
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1005.0	5909990816156	1005.0	18,36	19,28	19,28	C.6.	bezpłatny	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 15 ml	1005.0	5909990816163	1005.0	40,50	42,53	42,53	C.6.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Nr załącznika*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 10 mg/ml									
	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	5909990816170	1005.0	102,06	107,16	107,16	C.6.	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	5909990816187	1005.0	174,96	183,71	183,71	C.6.	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990816194	1005.0	260,28	273,29	273,29	C.6.	bezpłatny	0
	Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990450022	1005.0	46,44	48,76	48,76	C.6.	bezpłatny	0
	Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	5909990450039	1005.0	140,40	147,42	147,42	C.6.	bezpłatny	0
	Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	5909990662753	1005.0	187,92	197,32	197,32	C.6.	bezpłatny	0
	Carboplatin – Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990662760	1005.0	270,00	283,50	283,50	C.6.	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990776726	1005.0	12,96	13,61	13,61	C.6.	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiola 15 ml	5909990776733	1005.0	43,20	45,36	45,36	C.6.	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiola 45 ml	5909990776740	1005.0	108,00	113,40	113,40	C.6.	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiola 60 ml	5909990851058	1005.0	131,76	138,35	138,35	C.6.	bezpłatny	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiola 5 ml	5909990477418	1005.0	24,84	26,08	26,08	C.6.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Nr załącznika*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cisplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990477425	1005.0	41,91	44,01	44,01 C.6.		bezpłatny	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	5909990477432	1005.0	102,29	107,40	107,40 C.6.		bezpłatny	0
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990722600	1008.0	8,64	9,07	9,07 C.11.		bezpłatny	0
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990722631	1008.0	32,40	34,02	34,02 C.11.		bezpłatny	0
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990722648	1008.0	64,80	68,04	68,04 C.11.		bezpłatny	0
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990958481	1008.0	9,03	9,48	9,48 C.11.		bezpłatny	0
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990958504	1008.0	42,12	44,23	44,23 C.11.		bezpłatny	0
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990958535	1008.0	75,60	79,38	79,38 C.11.		bezpłatny	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990838745	1008.0	6,48	6,80	6,80 C.11.		bezpłatny	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990838752	1008.0	17,28	18,14	18,14 C.11.		bezpłatny	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990838769	1008.0	34,56	36,29	36,29 C.11.		bezpłatny	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990894772	1008.0	64,80	68,04	68,04 C.11.		bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Uzrędowna cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Nr załącznika*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blisterpo 10 szt.)	5909990240814	1010.2	72,52	76,15	76,15	C.13.	bezpłatny	0
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990240913	1010.1	14,58	15,31	15,31	C.13.	bezpłatny	0
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	5909990241019	1010.1	54,96	57,71	57,71	C.13.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	5909991029500	1012.0	151,20	158,76	158,76	C.16.	bezpłatny	0
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	5909991029807	1012.0	151,20	158,76	158,76	C.16.	bezpłatny	0
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	5909991029609	1012.0	302,40	317,52	317,52	C.16.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	5909991029708	1012.0	75,60	79,38	79,38	C.16.	bezpłatny	0
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiola 5 ml	5909990471010	1014.1	10,93	11,48	8,62	C.20.	bezpłatny	0
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990471027	1014.1	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiola 5 ml	5909990429011	1014.1	8,64	9,07	8,62	C.20.	bezpłatny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiola 25 ml	5909990429028	1014.1	41,04	43,09	43,09	C.20.	bezpłatny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiola 50 ml	5909990614837	1014.1	82,02	86,18	86,18	C.20.	bezpłatny	0



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Nr załącznika*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiola 100 ml	5909990614844	1014.1	164,16	172,37	172,36 C.20.		bezpłatny	0
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990859405	1014.1	16,09	16,89	8,62 C.20.		bezpłatny	0
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990859443	1014.1	30,24	31,75	17,24 C.20.		bezpłatny	0
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990859474	1014.1	38,88	40,82	40,82 C.20.		bezpłatny	0
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 75 ml	5909990859481	1014.1	103,68	108,86	108,86 C.20.		bezpłatny	0
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990859535	1014.1	138,24	145,15	145,15 C.20.		bezpłatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990851386	1014.1	7,24	7,60	7,60 C.20.		bezpłatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiola 25 ml	5909990851393	1014.1	32,40	34,02	34,02 C.20.		bezpłatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiola 100 ml	5909990851409	1014.1	120,96	127,01	127,01 C.20.		bezpłatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiola 10 ml	5909991030599	1014.1	16,20	17,01	17,01 C.20.		bezpłatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909991141882	1014.1	66,96	70,31	70,31 C.20.		bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiola 2,5 ml	5909990776016	1016.0	12,31	12,93	7,94 C.24.		bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Uzrędowna cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Nr załącznika*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fluorouracilum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiola 5 ml	5909990776115	1016.0	20,52	21,55	15,88	C.24.	bezpłatny	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiola 10 ml	5909990776214	1016.0	41,04	43,09	31,75	C.24.	bezpłatny	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiola 20 ml	5909990776313	1016.0	82,08	86,18	63,50	C.24.	bezpłatny	0
	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.p. 5 ml	5909991070083	1016.0	16,20	17,01	15,88	C.24.	bezpłatny	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiola 5 ml	590999119812	1016.0	11,88	12,47	12,47	C.24.	bezpłatny	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiola 12,5 ml	5909991198138	1016.0	28,08	29,48	29,48	C.24.	bezpłatny	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.p. 10 ml	5909991233297	1016.0	30,24	31,75	31,75	C.24.	bezpłatny	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.p. 20 ml	5909991233303	1016.0	60,48	63,50	63,50	C.24.	bezpłatny	0
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.p. 100 ml	5909990336258	1018.0	72,36	75,98	75,98	C.26.	bezpłatny	0
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiola 20 ml	5909990450633	1018.0	14,57	15,30	15,30	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.p. 20 ml	5909990477913	1018.0	14,57	15,30	15,30	C.26.	bezpłatny	0	
Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.p. 10 ml	5909990477814	1018.0	7,56	7,94	7,94	C.26.	bezpłatny	0	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Nr załącznika*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	
	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990478019	1018.0	72,85	76,49	76,49	C.26.	bezpłatny	0	
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiola 5 ml	5909990774777	1018.0	3,46	3,63	3,63	C.26.	bezpłatny	0	
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiola 10 ml	5909990774784	1018.0	6,91	7,26	7,26	C.26.	bezpłatny	0	
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiola 20 ml	5909990774791	1018.0	13,82	14,51	14,51	C.26.	bezpłatny	0	
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiola 100 ml	5909990774807	1018.0	69,12	72,58	72,58	C.26.	bezpłatny	0	
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiola 50 ml	5909990900961	1018.0	29,16	30,62	30,62	C.26.	bezpłatny	0	
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0	120,42	126,44	126,44	C.31.	bezpłatny	0	
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	1023.0	217,62	228,50	228,50	C.31.	bezpłatny	0	
	Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiola 15 ml	5909990645060	1025.0	1965,96	2064,26	2064,26	C.35.	bezpłatny	0
		Campto, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiola 2 ml	5909990645176	1025.0	237,39	249,26	249,26	C.35.	bezpłatny	0
Campto, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml		1 fiola 5 ml	5909990645183	1025.0	651,02	683,57	683,57	C.35.	bezpłatny	0	
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5055565731321	1025.0	21,60	22,68	22,68	C.35.	bezpłatny	0	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Uzředowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Nr załącznika*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Inriotecan Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.p0 5 ml	5055565731338	1025.0	54,00	56,70	56,70	C.35.	bezpłatny	0
	Inriotecan Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.p0 15 ml	5055565731345	1025.0	162,00	170,10	170,10	C.35.	bezpłatny	0
	Inriotecan Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.p0 25 ml	5055565731352	1025.0	270,00	283,50	283,50	C.35.	bezpłatny	0
	Inriotecan Fresenius, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990739059	1025.0	20,44	21,46	21,46	C.35.	bezpłatny	0
	Inriotecan Fresenius, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990739066	1025.0	47,19	49,55	49,55	C.35.	bezpłatny	0
	Inriotecan Fresenius, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.p0 25 ml	5909990911172	1025.0	264,60	277,83	277,83	C.35.	bezpłatny	0
	Inriotecan Fresenius, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.p0 15 ml	5909990962600	1025.0	160,92	168,97	168,97	C.35.	bezpłatny	0
	Inriotecan medac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.p0 2 ml	5909990766482	1025.0	37,80	39,69	39,69	C.35.	bezpłatny	0
	Inriotecan medac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.p0 5 ml	5909990766499	1025.0	75,60	79,38	79,38	C.35.	bezpłatny	0
	Inriotecan medac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.p0 15 ml	5909990766505	1025.0	183,60	192,78	192,78	C.35.	bezpłatny	0
	Inriotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol.p0 2 ml	5909990871056	1025.0	34,56	36,29	36,29	C.35.	bezpłatny	0
	Inriotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.p0 5 ml	5909990871087	1025.0	75,60	79,38	79,38	C.35.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Nr załącznika*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 7,5 ml	5909990871124	1025.0	127,44	133,81	133,81	C.35.	bezpłatny	0
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 15 ml	5909990871155	1025.0	216,00	226,80	226,80	C.35.	bezpłatny	0
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990871162	1025.0	394,20	413,91	413,91	C.35.	bezpłatny	0
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094416	1026.0	2676,67	2810,50	2810,50	C.37.a.; C.37.b	bezpłatny	0
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094515	1026.0	3568,54	3746,97	3746,97	C.37.a.; C.37.b	bezpłatny	0
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	5909991094614	1026.0	4460,40	4683,42	4683,42	C.37.a.; C.37.b	bezpłatny	0
	Somatuline PR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.po 2 ml + 1 strz.po 3 ml + 2 igły	5909990420711	1026.0	1611,36	1691,93	1691,93	C.37.a	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Uzrędkowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Nr załącznika*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Mitomycyninum	Mitomycyn Accord, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań/do infuzji lub do pęcherza moczowego, 10 mg	1 fiol.	5909991273996	1029.0	36,72	38,56	38,56	C.42.	bezpłatny	0
	Mitomycyn Accord, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań/do infuzji lub do pęcherza moczowego, 20 mg	1 fiol.	5909991274016	1029.0	73,44	77,11	77,11	C.42.	bezpłatny	0
	Mitomycyn C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.po 10 mg	5909990098118	1029.0	54,00	56,70	56,70	C.42.	bezpłatny	0
Mitomycyn C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	Mitomycyn C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol.po 20 mg	5909990098217	1029.0	108,00	113,40	113,40	C.42.	bezpłatny	0
	Ocreoetidum	Sandostatyn, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042715	1026.0	32,40	34,02	34,02	C.45.a.	bezpłatny
Sandostatyn, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	Sandostatyn, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	5909990042913	1026.0	43,20	45,36	45,36	C.45.a.	bezpłatny	0
	Sandostatyn LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459513	1026.0	5241,24	5503,30	5503,30	C.45.a.; C.45.b.	bezpłatny	0
	Sandostatyn LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459612	1026.0	3736,80	3923,64	3668,87	C.45.a.; C.45.b.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	Sandostatyn LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	5909990459711	1026.0	2160,00	2268,00	1834,43	C.45.a.; C.45.b.	bezpłatny	0
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990798247	1031.0	32,40	34,02	34,02	C.46.	bezpłatny	0
Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzenia	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzenia	1 fiol.po 20 ml	5909990798254	1031.0	64,80	68,04	68,04	C.46.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Nr załącznika*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 5 mg/ml									
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	5909990827381	1031.0	135,00	141,75	141,75	C.46.	bezpłatny	0
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990084852	1031.0	37,80	39,69	39,69	C.46.	bezpłatny	0
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990084869	1031.0	70,20	73,71	73,71	C.46.	bezpłatny	0
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	5909990683291	1031.0	139,32	146,29	146,29	C.46.	bezpłatny	0
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiola 10 ml	5909990796151	1031.0	37,80	39,69	39,69	C.46.	bezpłatny	0
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiola 20 ml	5909990796168	1031.0	70,20	73,71	73,71	C.46.	bezpłatny	0
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiola 40 ml	5909990827206	1031.0	140,40	147,42	147,42	C.46.	bezpłatny	0
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml	5909990117321	1040.0	216,00	226,80	226,80	C.60.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml	5909990117413	1041.0	259,20	272,16	272,16	C.61.	bezpłatny	0
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiola 1 ml	5909990669493	1041.0	25,38	26,65	26,65	C.61.	bezpłatny	0
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiola 5 ml	5909990669523	1041.0	124,20	130,41	130,41	C.61.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Uzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Nr załącznika*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	
	mg/ml										
Vinorelbium	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fioł.po 1 ml	5909990173617	1042.1	529,20	555,66	555,66	C.63.	bezpłatny	0	
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fioł.po 5 ml	5909990173624	1042.1	2646,00	2778,30	2778,30	C.63.	bezpłatny	0	
	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	1042.2	174,59	183,32	183,32	C.63.	bezpłatny	0	
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	1042.2	261,88	274,97	274,97	C.63.	bezpłatny	0	
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fioł.po 1 ml	5909990573325	1042.1	648,00	680,40	567	C.63.	bezpłatny	0	
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fioł.po 5 ml	5909990573349	1042.1	1296,00	1360,80	1360,80	C.63.	bezpłatny	0	
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioła 1 ml	5909990668045	1042.1	54,00	56,70	56,70	C.63.	bezpłatny	0	
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioła 5 ml	5909990668052	1042.1	270,00	283,50	283,50	C.63.	bezpłatny	0	
	Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 20 mg	5 szt.	5909990672158	1080.0	126,11	132,42	132,42	C.64.	bezpłatny	0
		Temodal, kaps. twarde, 100 mg	5 szt.	5909990672172	1080.0	630,56	662,09	662,09	C.64.	bezpłatny	0
Temodal, kaps. twarde, 250 mg		5 szt.	5909990672196	1080.0	1576,40	1655,22	1655,22	C.64.	bezpłatny	0	
Temodal, kaps. twarde, 140 mg		5 szt.	5909990672219	1080.0	882,78	926,92	926,92	C.64.	bezpłatny	0	
Temodal, kaps. twarde, 180 mg		5 szt.	5909990672233	1080.0	1135,00	1191,75	1191,75	C.64.	bezpłatny	0	
Temodal, kaps. twarde, 5 mg		5 szt.	5909990716999	1080.0	31,53	33,11	33,11	C.64.	bezpłatny	0	
Temostad, kaps. twarde, 5 mg		5 szt.	5909990805082	1080.0	21,60	22,68	22,68	C.64.	bezpłatny	0	



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Nr załącznika*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Temostad, kaps. twarde, 20 mg	5 szt.	5909990805105	1080.0	66,96	70,31	70,31	C.64.	bezpłatny	0
	Temostad, kaps. twarde, 100 mg	5 szt.	5909990805136	1080.0	334,80	351,54	351,54	C.64.	bezpłatny	0
	Temostad, kaps. twarde, 140 mg	5 szt.	5909990805150	1080.0	468,72	492,16	492,16	C.64.	bezpłatny	0
	Temostad, kaps. twarde, 180 mg	5 szt.	5909990805174	1080.0	648,00	680,40	680,40	C.64.	bezpłatny	0
	Temostad, kaps. twarde, 250 mg	5 szt.	5909990805198	1080.0	864,00	907,20	907,20	C.64.	bezpłatny	0
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	5 szt. (butelka)	5055565717301	1080.0	16,74	17,58	17,58	C.64.	bezpłatny	0
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 20 mg	5 szt. (butelka)	5055565717318	1080.0	66,96	70,31	70,31	C.64.	bezpłatny	0
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 100 mg	5 szt. (butelka)	5055565717325	1080.0	334,80	351,54	351,54	C.64.	bezpłatny	0
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 140 mg	5 szt. (butelka)	5055565717332	1080.0	468,72	492,16	492,16	C.64.	bezpłatny	0
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 180 mg	5 szt. (butelka)	5055565717349	1080.0	602,64	632,77	632,77	C.64.	bezpłatny	0
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 250 mg	5 szt. (butelka)	5055565717356	1080.0	837,00	878,85	878,85	C.64.	bezpłatny	0
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	5 szt. (saszetka)	5055565719336	1080.0	16,74	17,58	17,58	C.64.	bezpłatny	0
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 20 mg	5 szt. (saszetka)	5055565719343	1080.0	66,96	70,31	70,31	C.64.	bezpłatny	0
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 100 mg	5 szt. (saszetka)	5055565719350	1080.0	334,80	351,54	351,54	C.64.	bezpłatny	0
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 140 mg	5 szt. (saszetka)	5055565719367	1080.0	468,72	492,16	492,16	C.64.	bezpłatny	0
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 180 mg	5 szt. (saszetka)	5055565719374	1080.0	602,64	632,77	632,77	C.64.	bezpłatny	0
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 250 mg	5 szt. (saszetka)	5055565719381	1080.0	837,00	878,85	878,85	C.64.	bezpłatny	0
	Temozolomide Fair-Med, kaps. twarde, 5 mg	5 szt.	5909991057572	1080.0	22,68	23,81	23,81	C.64.	bezpłatny	0
	Temozolomide Fair-Med, kaps. twarde, 20 mg	5 szt.	5909991057602	1080.0	90,72	95,26	95,26	C.64.	bezpłatny	0

*Triflurydyna/typiracyl (Lonsur®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Analiza problemu decyzyjnego.*

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Uzředowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Nr załącznika*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Temozolomide Fair-Med, kaps. twarde, 100 mg	5 szt.	5909991057640	1080.0	453,60	476,28	476,28	C.64.	bezpłatny	0
	Temozolomide Fair-Med, kaps. twarde, 140 mg	5 szt.	5909991057671	1080.0	635,04	666,79	666,79	C.64.	bezpłatny	0
	Temozolomide Fair-Med, kaps. twarde, 180 mg	5 szt.	5909991057701	1080.0	816,48	857,30	857,30	C.64.	bezpłatny	0
	Temozolomide Fair-Med, kaps. twarde, 250 mg	5 szt.	5909991057794	1080.0	1134,00	1190,70	1190,70	C.64.	bezpłatny	0
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 5 mg	5 szt.	5909991061258	1080.0	24,30	25,52	25,52	C.64.	bezpłatny	0
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 20 mg	5 szt.	5909991061265	1080.0	97,20	102,06	102,06	C.64.	bezpłatny	0
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 100 mg	5 szt.	5909991061272	1080.0	486,00	510,30	510,30	C.64.	bezpłatny	0
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 140 mg	5 szt.	5909991061285	1080.0	680,40	714,42	714,42	C.64.	bezpłatny	0
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 180 mg	5 szt.	5909991061296	1080.0	874,80	918,54	918,54	C.64.	bezpłatny	0
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 250 mg	5 szt.	5909991061302	1080.0	1215,00	1275,75	1275,75	C.64.	bezpłatny	0

\*Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)

1005.0, Carboplatinum; 1006.0, Capecetabium; 1008.0, Cisplatinum; 1010.1, Cyclophosphamidum inj.; 1010.2, Cyclophosphamidum p.o.; 1012.0, Dacarbazinum; 1014.1, Doxorubicinum; 1014.3, Doxorubicinum liposomannum pegylatum; 1016.0, Etoposidum; 1018.0, Fluorouracilum; 1023.0, Ifosfamidum; 1025.0, Irinotecanum; 1026.0, analogi somatostatynny; 1029.0, Mitomycinum; 1031.0, Oxaliplatinum; 1040.0, Vinblastinum; 1041.0, Vincristinum; 1042.1, Vinorelbium inj.; 1042.2, Vinorelbium p.o.; 1080.0, Temozolomidum; 1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego

## 4 KOMPARATOR

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii – inną technologią opcjonalną.<sup>33</sup> Technologię opcjonalną w powyższym dokumencie stanowi procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Ponadto zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) wersja 3.0, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka (tj. sposób postępowania, który w praktyce medycznej mógłby zostać zastąpiony przez ocenianą interwencję).<sup>34</sup>

Aktualnie w Polsce w ramach programu lekowego leczenia zaawansowanego raka jelita grubego refundowane są: bewacyzumab, cetuksymab i panitumumab. Dodatkowo, w ramach katalogu chemioterapii, w leczeniu raka jelita grubego refundowane są następujące substancje: folinian sodu, folinian wapnia, kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, mitomycyna, oktreotyd, oksaliplatyna, winblastyna, winkrystyna, winorelbina, temolozomid.

Zgodnie z wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Lonsurf® ujętym w ChPL, lek ten może być stosowany u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia, tj. chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anti-VEGF (bewacyzumab) oraz leków anti-EGFR (cetuksymab, panitumumab).

W najnowszych odnalezionych europejskich i amerykańskich wytycznych klinicznych (ESMO i NCCN), pochodzących z 2016 i 2017 roku, jako opcję terapeutyczną u pacjentów, w przypadku których wykorzystano dostępne metody leczenia (w tym chemioterapie oparte o fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan, a także bewacyzumab i leki anti-EGFR), wskazuje się triflurydynę/typiracyl lub regorafenib. Również w aktualnych polskich wytycznych PUO/PTOK z 2015 r. wskazano, iż regorafenib może być stosowany u pacjentów, u których wykorzystano wszystkie dostępne opcje terapeutyczne. Jednakże, regorafenib nie jest refundowany w Polsce w leczeniu raka jelita grubego i nie został ujęty jako komparator dla triflurydyny/typiracylu.

W związku z tym, iż triflurydyna/typiracyl mogą być stosowane u pacjentów po wykorzystaniu wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych, jako komparator przyjęto najlepszą dostępną terapię podtrzymującą (ang. *best supportive care*, BSC).

#### 4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Jako komparator wybrano najlepszą dostępną terapię podtrzymującą ze względu na brak refundacji w Polsce terapii regorafenibem, która jest zalecana w wytycznych postępowania jako terapia przerzutowego raka jelita grubego u pacjentów uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia. W związku z tym jedyną dostępną terapią dla takich osób pozostaje najlepsza terapia podtrzymująca.

#### 4.2 Charakterystyka komparatorów

Charakterystyka przyjętego komparatora czyli najlepszej dostępnej terapii podtrzymującej nie jest dokładnie zdefiniowana ani ustandaryzowana<sup>35</sup>. Van Cutsem i współpracownicy<sup>36</sup> w swoim badaniu zdefiniowali BSC jako najlepszą opiekę paliatywną z wyłączeniem środków przeciwnowotworowych. Z kolei Jassem i współpracownicy<sup>37</sup> BSC zdefiniowali jako leczenie, które ma na celu maksymalizację jakości życia pacjenta bez stosowania konkretnego schematu przeciwnowotworowego. To leczenie zawierało antybiotyki, środki przeciwbólowe i przeciwwymiotne, transfuzję krwi, wsparcie żywieniowe oraz wspomagające zabiegi w obrębie organu objętego nowotworem. Wykluczono operacje, immunoterapie, hormonalne terapie przeciwnowotworowe, chemioterapie systemowe oraz radioterapie (oprócz paliatywnych).

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 5 EFEKTY ZDROWOTNE

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) wersja 3.0, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej.<sup>34</sup> Punktami końcowymi, które zostaną uwzględnione w analizie efektywności klinicznej będą:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
- przeżycie bez progresji (PFS, ang. *progression – free survival*),
- ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR, ang. *overall response rate*),
- wskaźnik kontroli choroby (DCR, ang. *disease control rate*).

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w odnalezionych badaniach klinicznych, a także badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (w tym badań obserwacyjnych i dużych badań post-marketingowych).

## 6 RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016<sup>34</sup> poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 21) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5. Natomiast do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

**Tab. 21. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.

<b>Typ badania</b>	<b>Rodzaj badania</b>	<b>Opis podtypu</b>
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.



## 7 PODSUMOWANIE

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, efektywności kosztowej oraz przyszłego wpływu na budżet płatnika refundacji stosowania terapii skojarzonej triflurydyna/typiracyl w postaci tabletek powlekanych (preparat Lonsurf®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy wykorzystali wszystkie możliwe opcje terapeutyczne w porównaniu z najlepszą terapią podtrzymującą.

Wnioskowane jest objęcie refundacją terapii skojarzonej triflurydyna/typiracyl (preparat Lonsurf®) we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym tj. leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia, tj. chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anti-VEGF oraz leków anti-EGFR.

Wnioskowane warunki refundacji obejmują kwalifikację do nowej grupy limitowej. Preparat Lonsurf® byłby dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego „Triflurydyna/Typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 - C20)”.

Refundacja preparatu Lonsurf® umożliwi pacjentom z przerzutowym rakiem jelita grubego na kontynuację leczenia po wykorzystaniu obecnie dostępnych opcji terapeutycznych.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 22. Kontekst kliniczny analizy wg schematu PICOS.**

<b>Pacjenci</b>	Pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymali wcześniej inne dostępne leczenie, w tym chemioterapię fluoropirymidynami, oksaliplatyną i irynotekanem oraz terapię inhibitorami VEGF i inhibitorami EGFR, bądź też nie kwalifikują się do tego typu leczenia.
<b>Interwencja</b>	triflurydyna/typiracyl (dawkowanie zgodnie z ChPL Lonsurf®)
<b>Komparator</b>	najlepsza terapia podtrzymująca (BSC)
<b>Miary efektów</b>	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"><li>- przeżycie całkowite (OS),</li><li>- przeżycie bez progresji (PFS),</li><li>- obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR),</li><li>- wskaźnik kontroli choroby (DCR).</li></ul> Ocena bezpieczeństwa na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.
<b>Typ badań</b>	Efektywność eksperymentalna - prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych. Efektywność praktyczna - pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów.

## 8 ANEKS

### 8.1 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Wytyczne praktyki klinicznej aktualne na dzień 8.02.2017 Informacje o finansowaniu zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23.02.2017
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Rozdział 2
opis technologii opcjonalnych	Rozdział 2.1.5, 4
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Zawarte w Analizie klinicznej <sup>38</sup>
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Zawarte w Analizie klinicznej
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Zawarte w Analizie klinicznej
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Zawarte w Analizie klinicznej
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Zawarte w Analizie klinicznej
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Zawarte w Analizie klinicznej
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Zawarte w Analizie klinicznej
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Zawarte w Analizie klinicznej
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Zawarte w Analizie klinicznej
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Zawarte w Analizie klinicznej

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

## 8.2 Wstępnie zidentyfikowane badania kliniczne

W ramach wstępnego wyszukiwania w bazie Medline randomizowanych badań klinicznych triflurydyny/typiracylu w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego, zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy (RECOURSE) oraz jedno randomizowane badanie II fazy (Yoshino 2012).

Do obu badań kwalifikowani byli pacjenci z przerzutowym gruczolakerakiem jelita grubego, którzy stosowali uprzednio co najmniej 2 linie chemioterapii, w tym zawierające fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan, w badaniu RECOURSE także bewacyzumab, a w przypadku pacjentów z dzikim typem genu KRAS – cetuksymab lub panitumumab.

W obu badaniach komparatorem dla triflurydyny/typiracylu było placebo. Wszyscy pacjenci otrzymywali także najlepszą dostępną terapię podtrzymującą (BSC, ang. *best supportive care*).

Krótką charakterystykę zidentyfikowanych badań przedstawiono w Tab. 23.



Tab. 23. Wstępnie zidentyfikowane randomizowane badania kliniczne triflurydyny/typiracylu we wskazaniu: zaawansowany rak jelita grubego.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencja (N)	Porównanie (N)	Metoda badania
RECOURSE <sup>39</sup>	wieloośrodkowe (116), międzynarodowe (Europa, USA, Australia, Japonia)	800	mediana czasu obserwacji 11,8 m-ca;	pacjenci z przerzutowym gruczolakorakiem jelita grubego, którzy otrzymywali uprzednio co najmniej 2 standardowe chemioterapie, w tym zawierające fluoropirymidynę, oksaliplatinę, irynotekan, bewacyzumab i (w przypadku pacjentów z dzikim typem genu KRAS) cetuksymab lub panitumumab.	triflurydyna/typiracyl 35 mg/m <sup>2</sup> + BSC (534)	placebo + BSC (266)	RCT, DB, Faza III
Yoshino 2012 <sup>40</sup>	wieloośrodkowe, Japonia	172	mediana czasu obserwacji 11,3 m-ca;	pacjenci z przerzutowym gruczolakorakiem jelita grubego, którzy otrzymywali uprzednio co najmniej 2 standardowe chemioterapie i byli oporni lub nie tolerowali leczenia fluoropirymidyną, irynotekanem i oksaliplatiną.	triflurydyna/typiracyl 35 mg/m <sup>2</sup> + BSC (114)	placebo + BSC (58)	RCT, DB, Faza II





## SPIS TABEL

Tab. 1. Definicje cech TNM (ang. <i>Tumor – Node – Metastasis</i> ) raka jelita grubego według klasyfikacji UICC/AJCC.....	14
Tab. 2. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka jelita grubego wg UICC/AJCC.....	15
Tab. 3. Objawy raka jelita grubego w zależności od lokalizacji.....	16
Tab. 4. Odsetki rzeczywistych przeżyć 5-letnich chorych na raka jelita grubego w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego. ....	17
Tab. 5. Zachorowania na raka jelita grubego w Polsce w 2014 roku wg kodów ICD-10.....	19
Tab. 6. Zgony z powodu raka jelita grubego w Polsce w 2014 roku wg kodów ICD-10. ....	20
Tab. 7. Zapadalność na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C21) w Polsce w latach 2010-2012 wraz ze stadium zaawansowania choroby w momencie diagnozy wg danych KRN po korekcie na podstawie danych NFZ.....	21
Tab. 8. Wybrane schematy chemioterapii wykorzystywane w leczeniu uzupełniającym raka jelita grubego.....	26
Tab. 9. Podsumowanie aktualnych wytycznych klinicznych leczenia zaawansowanego raka jelita grubego. ....	31
Tab. 10. Dawka początkowa obliczona na podstawie powierzchni ciała pacjenta.....	37
Tab. 11. Kryteria przerwania dawkowania oraz kryteria wznowienia terapii w przypadku hematologicznych objawów toksyczności związanych z zahamowaniem czynności szpiku kostnego.....	37
Tab. 12. Zalecenia modyfikacji dawki produktu Lonsurf w przypadku hematologicznych i niehematologicznych działań niepożądanych.....	38
Tab. 13. Zmniejszenie dawki według powierzchni ciała pacjenta.....	40
Tab. 14. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, leczonych produktem Lonsurf® w badaniu klinicznym III fazy (RECOURSE).....	42
Tab. 15. Wnioskowany sposób finansowania.....	45
Tab. 16. Wnioskowane wskazanie. ....	45
Tab. 17. Wcześniejsze uchwały AOTM dotyczące finansowania technologii medycznych w raku jelita grubego.....	49
Tab. 18. Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania preparatu Lonsurf ze środków publicznych.....	56
Tab. 19. Leki finansowane w Polsce w ramach programu lekowego leczenia zaawansowanego raka jelita grubego.....	58
Tab. 20. Wykaz leków refundowanych w Polsce w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniach objętych kodami ICD-10: C18-C20.....	59
Tab. 21. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.....	78
Tab. 22. Kontekst kliniczny analizy wg schematu PICOS.....	81
Tab. 23. Wstępnie zidentyfikowane randomizowane badania kliniczne triflurydyny/typiracylu we wskazaniu: zaawansowany rak jelita grubego.....	85

## **SPIS RYCIN**

Ryc. 1. Zapadalność na raka jelita grubego na świecie i w Polsce w 2012 roku (GLOBOCAN).....	18
Ryc. 2. Zgony z powodu raka jelita grubego na świecie i w Polsce w 2012 roku (GLOBOCAN).....	20
Ryc. 3. Stadium zaawansowania raka jelita grubego w momencie diagnozy wg klasyfikacji TNM u 160,3 tys. chorych zdiagnozowanych w Holandii w latach 1996-2011 (klasyfikacja ICD-10: okrężnica C18-C19, odbytnica C20).....	21
Ryc. 4. Wydatki NFZ na leczenie nowych potwierdzonych przypadków nowotworu okrężnicy na osobę z 2012 roku (w PLN). Analiza nie obejmuje kosztów poniesionych w 2012 roku na leczenie pacjentów zdiagnozowanych w latach wcześniejszych.....	23
Ryc. 5. Wydatki NFZ na leczenie nowych potwierdzonych przypadków nowotworu odbytnicy na osobę z 2012 roku (w PLN). Analiza nie obejmuje kosztów poniesionych w 2012 roku na leczenie pacjentów zdiagnozowanych w latach wcześniejszych.....	23

## PIŚMIENNICTWO

---

- <sup>1</sup> Polska Unia Onkologii. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu pokarmowego, 2013, aktualizacja na dzień 02.12.2015.
- <sup>2</sup> Kobus G i wsp. Częstość występowania raka I polipów jelita grubego u chorych zakwalifikowanych do diagnostycznej kolonoskopii. *Probl Hig Epidemiol* 2012; 93 (2): 327-333.
- <sup>3</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/nowotwory-jelita-grubego/#s>. [dostęp 22.02.2017].
- <sup>4</sup> Interna Szczeklika 2015. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.
- <sup>5</sup> Potemski P. Epidemiologia, badania przesiewowe i klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka jelita grubego. *Onkologia w praktyce klinicznej* 2010; 6, 6: 283-289.
- <sup>6</sup> Kosakowska A. Zaawansowany rak jelita grubego – opis przypadku. *Onkologia w praktyce klinicznej*. 2008; 6:223-227.
- <sup>7</sup> EURO-CARE-5 <https://w3.iss.it/site/EU5Results/forms/SA0007.aspx> [dostęp 8.02.2017].
- <sup>8</sup> Krzakowski M. Postępowanie w zakresie systemowego leczenia raka jelita grubego w stadium zaawansowanym. *Onkologia w praktyce klinicznej* 2005; 1, 1: 27-39.
- <sup>9</sup> Śliwczyński A i wsp. Nowotwory złośliwe jelita grubego w świetle danych Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2006-2009. *Journal of Oncology* 2011; 61, 3: 252-261.
- <sup>10</sup> Stępień R i wsp. Stomia jako czynnik determinujący jakość życia chorych leczonych z powodu raka jelita grubego. *Problemy Pielęgniarstwa* 2014; 22, 2: 190-195.
- <sup>11</sup> Soerjomataram I, Thong MS, Ezzati M, Lamont EB, Nusselder WJ, van de Poll-Franse LV. Most colorectal cancer survivors live a large proportion of their remaining life in good health. *Cancer Causes Control* 2012;23(9):1421-8.
- <sup>12</sup> Torre LA, Bray F, Siegel RL et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108.
- <sup>13</sup> Polskie Towarzystwo Onkologiczne, Obecny Stan Zwalczania Nowotworów w Polsce, 16 maja 2014; opracowanie pwc.
- <sup>14</sup> Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P, Czauderna K. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2014 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa 2016.
- <sup>15</sup> <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. [dostęp 15.02.2017]
- <sup>16</sup> van der Pool AE, Damhuis RA, Ijzermans JN et al. Trends in incidence, treatment and survival of patients with stage IV colorectal cancer: a population-based series. *Colorectal Dis*. 2012;14(1):56-6.
- <sup>17</sup> van der Geest LG, Lam-Boer J, Koopman M, et al. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2015;32(5):457-65.
- <sup>18</sup> Więckowska B, Proces leczenia w Polsce - analizy i modele. Tom I: Onkologia. Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2015.
- <sup>19</sup> Hellinger MD, Santiago CA. Reoperation for recurrent colorectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg*. 2006;19(4):228-36.
- <sup>20</sup> Didkowska i wsp. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa 2009.

- <sup>21</sup> Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:1-9.
- <sup>22</sup> Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 0: 1-37; 2016.
- <sup>23</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf) [dostęp 13.03.2017]
- <sup>24</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf) [dostęp 13.03.2017]
- <sup>25</sup> <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign126.pdf> [dostęp 8.02.2017]
- <sup>26</sup> Program lekowy „Triflurydyna/Typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 - C 20)” – treść przekazana przez zleceniodawcę raportu.
- <sup>27</sup> Charakterystyka produktu leczniczego Lonsurf®, Zaktualizowany dokument z datą zatwierdzenia 23.03.2017 otrzymany od zleceniodawcy dnia 12.04.2017. Do dnia dzisiejszego (21.04.2017) brak jest zaktualizowanej wersji ChPL na stronie internetowej EMA.
- <sup>28</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta405/resources/trifluridinetipiracil-for-previously-treated-metastatic-colorectal-cancer-82604544439237> [dostęp 8.02.2017]
- <sup>29</sup> [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15304\\_LONSURF\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT15304.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15304_LONSURF_PIC_INS_Avis3_CT15304.pdf) [dostęp 8.02.2017]
- <sup>30</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2852/2017-02-02\\_AM-RL-XII-Trifluridin-Tipiracil\\_D-252.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2852/2017-02-02_AM-RL-XII-Trifluridin-Tipiracil_D-252.pdf) [dostęp 8.02.2017]
- <sup>31</sup> [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/trifluridine\\_tipiracil\\_Lonsurf\\_FINAL\\_Jan\\_2017\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/trifluridine_tipiracil_Lonsurf_FINAL_Jan_2017_for_website.pdf) [dostęp 13.02.2017]
- <sup>32</sup> Załącznik B.4 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r. Program lekowy: Leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20).
- <sup>33</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- <sup>34</sup> Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- <sup>35</sup> Zafar SY, Currow D, Abernethy AP. *Defining Best Supportive Care*, 2008.
- <sup>36</sup> Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-Label Phase III Trial of Panitumumab Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone in Patients With Chemotherapy-Refractory Metastatic Colorectal Cancer, 2007, *J Clin Oncol* 25:1658-1664.
- <sup>37</sup> Jassem J, Ramlau R, Santoro A, et al. Phase III Trial of Pemetrexed Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care in Previously Treated Patients With Advanced Malignant Pleural Mesothelioma, 2008, *J Clin Oncol* 26:1698-1704.
- <sup>38</sup> ██████████. Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. Analiza kliniczna. Warszawa 2017.
- <sup>39</sup> Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. RECURSE Study Group. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2015 14;372(20):1909-19.
- <sup>40</sup> Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):993-1001.