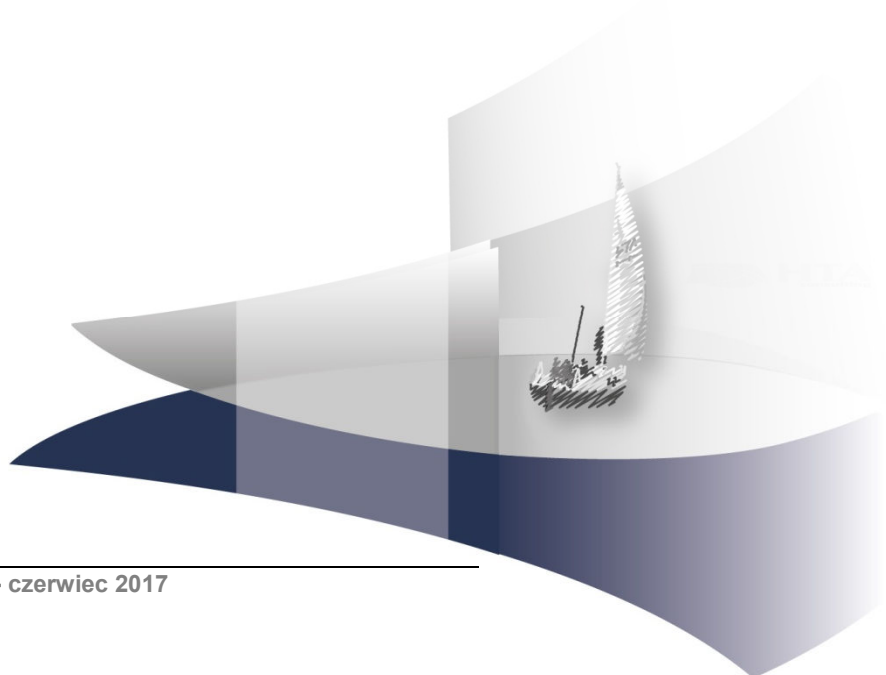


ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

**PANITUMUMAB (VECTIBIX®) W I LINII LECZENIA DOROSŁYCH
PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM RAKIEM JELITA GRUBEGO,
U KTÓRYCH NIE STWIERDZONO MUTACJI W GENACH RAS
(KRAS I NRAS) ORAZ W GENIE BRAF**

Wersja 1.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP.....	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	7
2. PROBLEM ZDROWOTNY	8
2.1. Definicja	8
2.2. Epidemiologia.....	8
2.3. Etiologia i patogenez.....	12
2.4. Rozpoznanie	14
2.5. Przebieg choroby	16
2.6. Rokowanie	17
2.7. Leczenie	19
2.7.1. Podstawowe informacje	19
2.7.2. Warianty schematu FOLFOX.....	21
2.7.3. Ograniczenia standardowej chemioterapii	22
2.7.4. Leczenie nakierowane na blokadę receptorów EGFR	23
2.7.5. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta	25
3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ	27
3.1. Zalecenia ogólne.....	28
3.2. Zalecenia szczegółowe	29
3.2.1. Wytyczne polskie (PTOK 2013, aktualizacja 2015).....	29
3.2.2. Wytyczne zagraniczne	30
3.3. Podsumowanie.....	34
4. STATUS REJESTRACYJNY I REFUNDACYJNY LEKÓW ZALECANYCH DO STOSOWANIA W MCRC	37
5. REKOMENDACJE FINANSOWE	42
6. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI	44
6.1. Panitumumab.....	44
6.2. Substancje składowe schematów chemioterapii w leczeniu mCRC.....	47
6.2.1. 5-Fluorouracyl.....	47
6.2.2. Folinian wapnia (leukoworyna).....	50
6.2.3. Irynotekan	53
6.2.4. Kapecytabina	56

6.2.5. Oksaliplatyna	60
7. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA.....	63
7.1. Cel wstępnej analizy klinicznej.....	63
7.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej	63
7.2.1. Panitumumab.....	63
7.2.2. Potencjalne komparatory	63
8. ANALIZA KOSZTÓW.....	66
8.1. Dawkowanie	66
8.2. Ceny leków.....	66
8.3. Koszty poszczególnych opcji terapeutycznych.....	70
9. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW.....	72
10. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	74
10.1. Populacja docelowa	74
10.2. Interwencja.....	74
10.3. Komparator/y.....	74
10.4. Punkty końcowe	74
10.5. Metodyka badań.....	74
11. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ	75
11.1. Analiza kliniczna.....	75
11.2. Analiza ekonomiczna	75
11.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	76
12. BIBLIOGRAFIA	77
13. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	85

INDEKS SKRÓTÓW

ACS	Amerykańskie Towarzystwo ds. walki z rakiem (<i>American Cancer Society</i>)
AE	Zdarzenie lub zdarzenia niepożądane (<i>Adverse event(s)</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
BEV	Bewacyzumab (<i>Bevacizumab</i>)
BRAF	Gen kodujący protoonkogenną kinazę serynowo-treoninową (<i>ang. v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii Medycznych (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CAPOX (XELOX)	Schemat chemioterapii (kapecytabina + oksaliplatyna). Nazwa zamiennie stosowana z XELOX
CET	Cetuksymab
CRC	Rak jelita grubego (<i>Colorectal cancer</i>)
CTH	Chemioterapia
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FOLFIRI	Schemat chemioterapii (irynotekan + fluorouracyl i leukoworyna we wlewie)
FOLFOX	Schemat chemioterapii (oksaliplatyna + fluorouracyl i leukoworyna)
FOLFOXIRI	Schemat chemioterapii (irynotekan, oksaliplatyna + fluorouracyl i leukoworyna)
FU (5-FU)	Fluorouracyl
FU/LV lub 5-FU/LV	Schemat chemioterapii złożony z fluorouracylu i leukoworyny
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de santé</i>)
IFL	Schemat chemioterapii (irynotekan + fluorouracyl i leukoworyna w bolusie)
IRIS	Schemat chemioterapii (irynotekan + S1)
i.v.	Podanie dożylnie (<i>Intravenous</i>)
KRAS	Gen z rodziny RAS (<i>Kirsten rat sarkoma 2 viral oncogene homolog</i>)

LV	Leukoworyna, inaczej folinian wapnia (FA)
mc	Masa ciała
mCRC	Przerzutowy rak jelita grubego (<i>Metastatic colorectal cancer</i>)
MHRA	Agencja ds. Regulacji Leków i Opieki Zdrowotnej (<i>Medicines and Healthcare product Regulatory Agency</i>)
MTC	Metoda porównania pośredniego MTC (<i>Mixed Treatment Comparison</i>)
NCCN	Narodowa Sieć Referencyjnych Ośrodków Onkologicznych (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
ND	Nie dotyczy
NICE	Brytyjska Agencja HTA (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NRAS	Gen z rodziny RAS (<i>Neuroblastoma rat sarkoma viral oncogene homolog</i>)
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi (<i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-free survival</i>)
PMAB	Panitumumab
p.c.	Powierzchnia ciała
p.o.	Podanie doustne (<i>Per os</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RTH	Radioterapia
S1	Lek p-nowotworowy Teysuno® oparty na 3 składowych: tegafurze, gimeracylu i oteracylu
SIGN	Szkocka Międzyuczelniana Sieć ds. Wytucznych (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum Medyczne (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
XELIRI	Schemat chemioterapii (irynotekan + kapecytabina)
XELOX (CAPOX)	Schemat chemioterapii (kapecytabina + oksaliplatyna), nazwa stosowana zamiennie z CAPOX
95%CI	95-procentowy przedział ufności (<i>95% confidence interval</i>)

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie terapii panitumumabem (Vectibix®) w skojarzeniu ze schematem FOLFOX w I linii leczenia raka jelita grubego z przerzutami u dorosłych pacjentów ze stwierdzonym brakiem mutacji genów z grupy RAS (KRAS i NRAS) i genu BRAF.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. aktualne standardy postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego panitumumabu oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania panitumumabu oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać panitumumab w analizach oceny technologii medycznych, wraz z uzasadnieniem.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Rak jelita grubego (łac. *carcinoma intestini crassi*) to nowotwór złośliwy pochodzenia nabłonkowego, występujący w końcowym odcinku przewodu pokarmowego. Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 obejmuje raka okrężnicy (C-18), raka zagięcia esico-odbytniczego (C-19), raka odbytnicy (C-20) oraz raka odbytu i kanału odbytu (C-21). [1, 2] Raka odbytu i kanału odbytu (C-21) leczy się inaczej niż pozostałe typy raka jelita grubego (C-18–C-20), głównie chirurgicznie oraz stosując radioterapię. [3] Populacja docelowa zawęży się zatem do wskazań C-18–C-20 wg ICD-10. Także w ramach innego, obowiązującego programu lekowego dla m.in. PMAB, AOTM wydał pozytywną rekomendację dla raka jelita grubego obejmującego wskazania C-18–C-20 wg ICD-10, wyłączając wskazanie C-21. [4]

Przerzutowy (rozsiany) rak jelita grubego (mCRC) dotyczy przede wszystkim występowania przerzutów zlokalizowanych w wątrobie, ale może obejmować także płuca, jajniki czy kości. [5, 6]

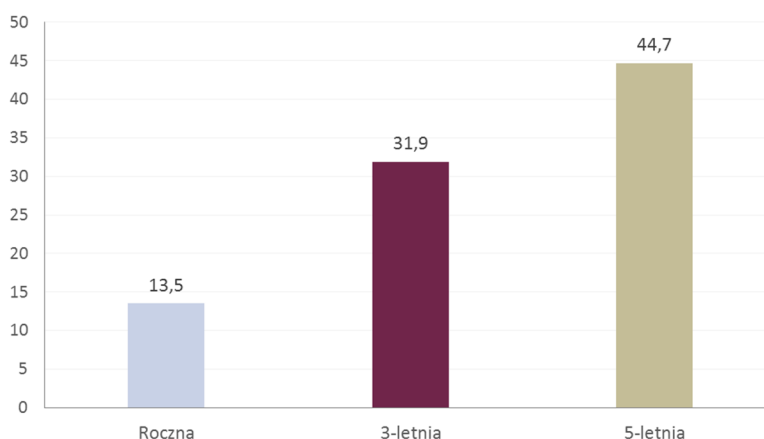
2.2. Epidemiologia

W 2012 roku odnotowano na świecie prawie 1,4 mln przypadków zachorowań na raka jelita grubego obejmujących zarówno kobiety jak i mężczyzn. Śmiertelność spowodowana tego typu rakiem wynosiła 694 tys. (łącznie dla obu płci). Rak jelita grubego częściej występuje w krajach rozwiniętych. W Europie rak jelita stanowił w 2012 roku drugi co do zachorowalności nowotwór (13,6% wszystkich zdiagnozowanych nowotworów złośliwych). Jednocześnie w tym samym roku zajął drugie miejsce pod względem śmiertelności (12,2% zgonów). [7]

Odnalezione częściowe dane dotyczące chorobowości wskazują, że w 2012 roku na nowotwór okrężnicy (C18–C19) chorowało 13,5 tys. osób w Polsce (Rysunek 1). [8]

Rysunek 1.

Chorobowość jednoroczna, 3-letnia i 5-letnia na nowotwór okrężnicy (C18–C19) w Polsce w 2012 roku (w tys. osób) [8]



Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce w 2014 roku raka jelita grubego rozpoznano u 17 742 osób. W tym samym roku odnotowano w Polsce 11 165 zgonów spowodowanych nowotworem złośliwym jelita grubego (Tabela 1). [9]

Tabela 1.
Liczba chorych z rozpoznaniem raka jelita grubego oraz liczba zgonów z powodu raka jelita grubego w 2014 roku w Polsce, Krajowy Rejestr Nowotworów [9]

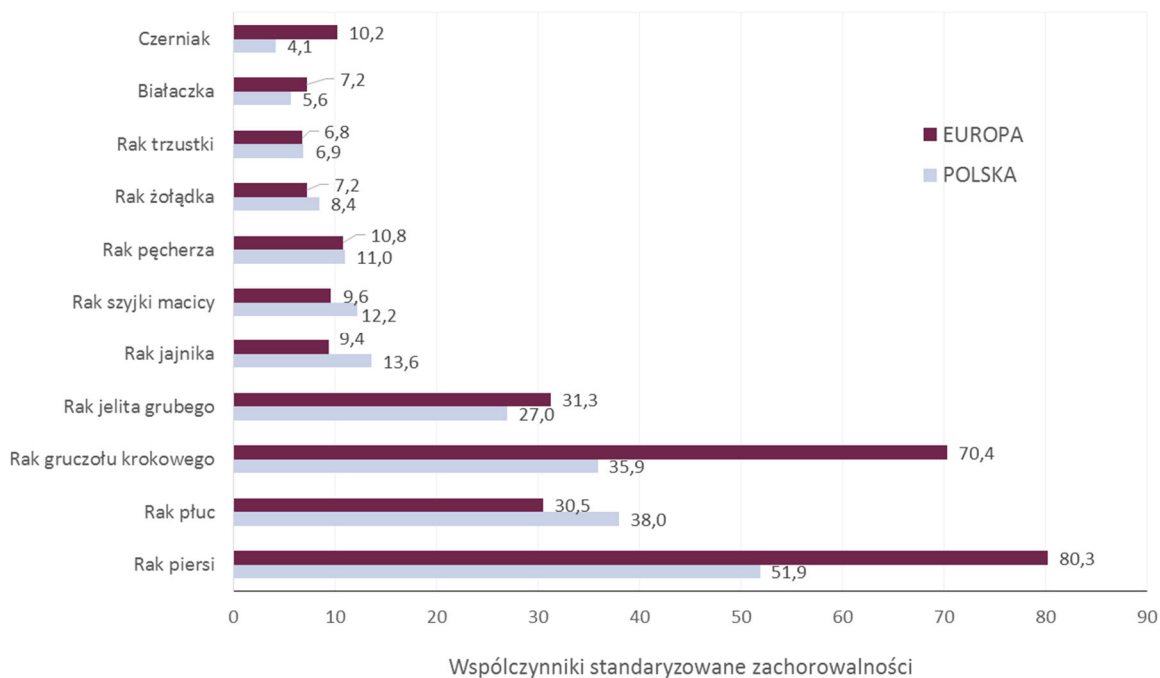
Płeć	C-18		C-19		C-20		C-18–C-20
	N	WS	N	WS	N	WS	N
Zachorowalność							
Kobiety	4 938	16,64	618	2,18	2 325	8,05	7 881
Mężczyźni	5 401	25,69	838	3,97	3 622	17,21	9 861
Ogółem	10 339	bd	1 456	bd	5 947	bd	17 742
Umieralność							
Kobiety	3 400	10,40	194	0,61	1 272	3,98	4 866
Mężczyźni	3 957	18,82	295	1,39	2 047	9,72	6 299
Ogółem	7 357	bd	489	bd	3 319	bd	11 165

N – liczba przypadków; WS – współczynnik standaryzowany/100 tys. osób

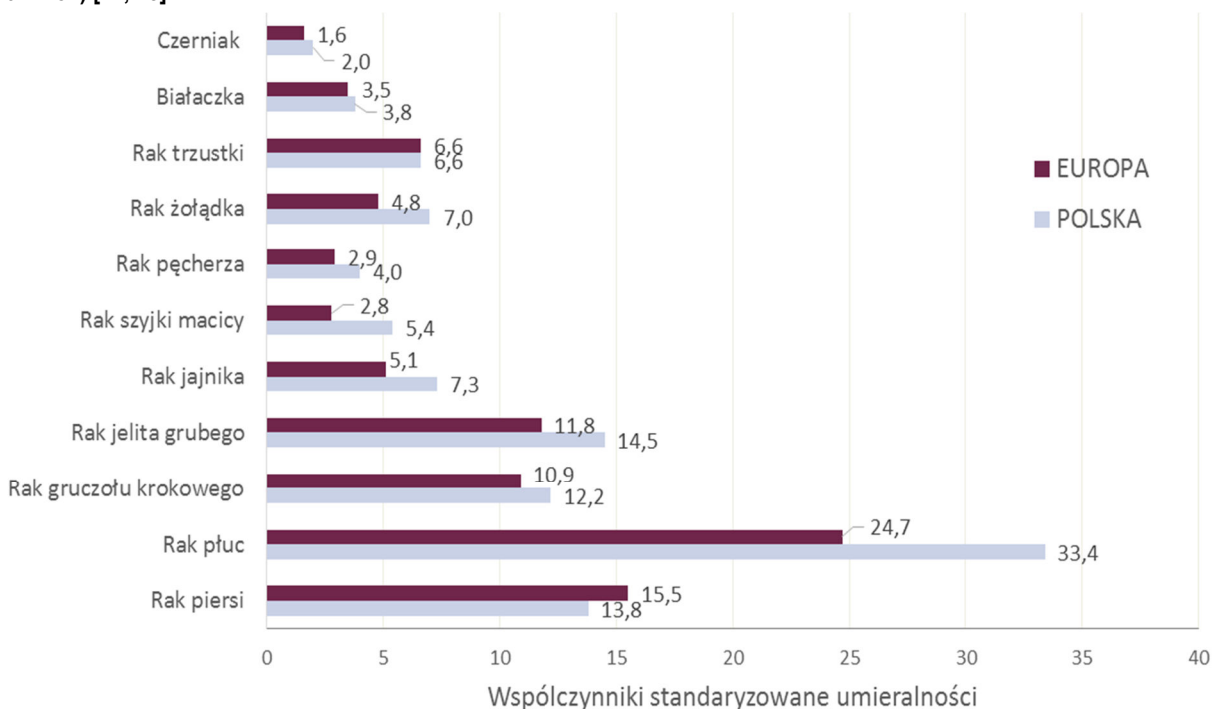
Rak jelita grubego jest trzecim co do częstości zachorowań u mężczyzn i drugim u kobiet nowotworem w Polsce. Pod względem umieralności rak jelita grubego zajmuje odpowiednio drugie i trzecie miejsce dla mężczyzn i kobiet w Polsce. [10] W nadchodzących latach przewiduje się zwiększenie liczby zachorowań na ten nowotwór, gdyż średni wiek rozpoznania wynosi 64 lata, a biorąc pod uwagę znaczne wydłużenie średniej długości życia, wzrośnie liczebność populacji osób starszych. [11]

Warto zwrócić uwagę, że wskaźniki zachorowalności na raka jelita grubego dla Polski są niższe niż dla całej Europy (Rysunek 2), podczas gdy wskaźniki umieralności są wyższe w porównaniu ze średnią europejską (Rysunek 3).

Rysunek 2.
Standaryzowane współczynniki zachorowalności na wybrane nowotwory złośliwe u obu płci w Polsce i w Europie (EU 28, 2012 rok) [12, 13]



Rysunek 3.
Standaryzowane współczynniki umieralności na wybrane nowotwory złośliwe u obu płci w Polsce i w Europie (UE-28, 2012 rok) [14, 15]



Rak jelita grubego, jak każdy nowotwór złośliwy, wiąże się z ryzykiem wystąpienia przerzutów. Według danych pochodzących z rejestrów 6 krajów europejskich (Czechy, Słowacja, Irlandia, Słowenia,

Ukraina, Szwecja) odsetek chorych na raka jelita grubego, u których występują przerzuty odległe w momencie diagnozy waha się w przedziale od 20% do 30% (Tabela 2).

Tabela 2.
Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi raka jelita grubego na podstawie rejestrów europejskich

Kraj/Miasto	Okres zdiagnozowania	Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi
Londyn [16]	2003-2007	28,75%
Czechy [17]	2010	25,45%
Słowacja [18]	2007	25,98%
Irlandia ^a [19]	2005–2009	24,79%
Słowenia [20]	2009	23,52%
Ukraina [21]	2012	19,78%
Szwecja [22]	2002–2012	30%

a) Dane nieuwzględniające raka odbytu i kanału odbytu.

Wyniki dostępnych badań epidemiologicznych są spójne z danymi pochodzącymi z rejestrów i wskazują, że przerzuty odległe w momencie diagnozy występują u 18% do 27% chorych z rakiem jelita grubego (Tabela 3). Wyjątkiem było badanie Husson 2013, w którym raportowano 12% chorych z przerzutami w trakcie leczenia oraz 6% chorych z przerzutami stwierdzonymi w momencie diagnozy. [16]

Ponadto szacuje się, że u ok. 20–30% pacjentów z rakiem jelita grubego pojawia się nawrót choroby po wcześniejszym zabiegu operacyjnym. [23]

Tabela 3.
Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi raka jelita grubego na podstawie badań epidemiologicznych

Publikacja	Okres zdiagnozowania	Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi
Bernstein 2012 [24]	2004–2006	18,50% ^a
Golan 2013 [25]	2008	18,04% ^b
Hackl 2011 [26]	2002	27,04% ^b
Husson 2013 [16]	2002–2007	11,99% ^a , 5,58% ^b
Mitry 2010 [27]	1976–2005	18,95% ^b
Paluszkiewicz 2005 [28]	1999–2001	18,12% ^c
Segelman 2010 [29]	1995–2006	22,23% ^{b,d}
Tan 2009 [30]	2003–2007	22,28% ^b

a) Odsetek chorych z przerzutami w trakcie leczenia.

b) Odsetek chorych z przerzutami w trakcie diagnozy.

c) Badanie uwzględniało chorych poddanych leczeniu operacyjnemu.

d) Badanie uwzględniało tylko kobiety.

Istotną kwestią związaną z epidemiologią raka jelita grubego jest częstość występowania mutacji w obrębie genów z rodziny RAS (KRAS lub NRAS), a także w genie BRAF (występowanie lub brak tych mutacji ma znaczenie przy doborze odpowiedniej ścieżki leczenia chorych). Mutacje w genie KRAS

występują u około 40 %, mutacje w genie NRAS u około 3-8%, natomiast BRAF u około 8-10%. [31] Powyższe mutacje wykluczają się i występują zawsze oddzielnie. Wyniki analizy danych pod kątem częstości mutacji w genach KRAS, NRAS i BRAF u pacjentów z rakiem jelita grubego przedstawia Tabela 4.

Tabela 4.
Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego, u których występują lub nie występują mutacje w obrębie rodziny genów RAS (KRAS lub NRAS) oraz mutacja BRAF

Analizowany gen	Źródło	KRAS	NRAS	BRAF
Odsetek pacjentów bez mutacji	Baza COSMIC [32]	67,06%	96,42%	87,64%
	de Rock 2010 [33]	59,97%	97,36%	95,27%
Odsetek pacjentów z mutacją	Baza COSMIC [32]	32,94%	3,58%	12,36%
	de Rock 2010 [33]	40,03%	2,64%	4,73%
	Śliwczyński 2011 [34]	40,00%	bd	bd
	Trzeciak 2000 [35]	30,91%	bd	bd
	Douillard 2010 [36]	45,62%	7,49%	8,27%
	Schwartzberg 2014 [37]	45,08%	11,01%	bd
	Heinemann 2013 [38]	19,46% ^a	bd	bd
	Łacko 2011 [31]	40%	3–8%	8–10%

Rak jelita grubego niesie za sobą obciążenia społeczno-ekonomiczne. Według danych NFZ z 2011 roku nowotwór ten jest na drugim miejscu (po nowotworze piersi) pod względem kosztocłonności rozpoznaniem onkologicznym w Polsce. Nowotwór jelita grubego zajmuje także drugie miejsce pod względem kosztów związanych z absencją chorobową i rentami wśród pacjentów onkologicznych (dane Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z 2010 roku). [39]

2.3. Etiologia i patogeneza

Rak jelita grubego zwykle jest gruczolakorakiem i lokalizuje się w odbytnicy (30–50%), esicy (15%–20%), wstępnicy (14%), poprzecznicy (9%) oraz zstępnicy (6%). [40] Powstawanie oraz rozwój raka jelita grubego jest uwarunkowane poprzez wiele czynników genetycznych i środowiskowych. [41]

W większości przypadków rak jelita grubego rozwija się w wyniku nakładania się mutacji genów supresorowych. Następstwem tych mutacji jest rozrost nabłonka gruczolowatego i formowanie gruczolaka, a następnie aktywowanej onkogenami transformacji o charakterze złośliwym. Alternatywną drogą powstawania raka jelita grubego jest unieczynnienie genów naprawczych (mutatorowych). Modelem tej drogi karcenogenezy jest zespół Lyncha. Trzecia droga karcenogenezy w jelicie grubym ma charakter epigenetyczny i polega na funkcjonalnym wyłączeniu genów poprzez metylację DNA na odcinkach promotorowych genów hMLH1, APC i p53. [41]

Do uwarunkowanych genetycznie nowotworów jelita grubego należą m.in. zespoły polipowatości rodzinnej. W przypadku, gdy występujące w przebiegu tych zespołów polipy są gruczolakami, ryzyko rozwoju raka jelita grubego dla osób w wieku ok. 40 lat wynosi niemal 100%. Innym typem raka jelita grubego wywołanym czynnikami genetycznymi jest zespół Lyncha (dziedziczny rak niezwiązany z polipowatością). Zespół Lyncha obejmuje 3–5% wszystkich raków jelita grubego. Choroba jest następstwem mutacji 1 z 6 genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzonego DNA. [41]

Do czynników środowiskowych zwiększających ryzyko rozwoju raka jelita grubego należą:

- dieta,
- otyłość,
- spożywanie alkoholu,
- palenie papierosów.

Do najważniejszych czynników środowiskowych związanych z powstawaniem raka jelita grubego należy sposób odżywiania. Spożywanie dużej ilości czerwonego mięsa oraz posiłków bogatych w tłuszcze zwierzęce, a jednocześnie ubogich w warzywa, owoce, a także wapń i selen, wpływa negatywnie na florę bakteryjną jelit i sprzyja powstawaniu prekursorów związków rakotwórczych. [41] Nieprawidłowe odżywianie prowadzi często do otyłości. Wykazano istotnie statystyczną korelację pomiędzy zwiększonym wskaźnikiem masy ciała (BMI) a wzrostem ryzyka rozwoju raka jelita grubego, szczególnie u mężczyzn. Również analiza stosunku obwodu pasa do obwodu bioder wykazała, że wraz ze wzrostem tego współczynnika zwiększa się ryzyko wystąpienia raka jelita grubego u obu płci. Na ryzyko wystąpienia raka jelita grubego ma również wpływ nadmierne spożycie alkoholu oraz prawdopodobnie palenie tytoniu. Produkty metabolizmu alkoholu mają działanie kancerogenne, a dodatkowo alkohol może prowadzić do nieprawidłowej metylacji DNA, przez co przyczynia się do supresji układu immunologicznego i obniża skuteczność systemu naprawy DNA. [42]

Wśród czynników ryzyka zachorowania na raka jelita grubego wymienia się również wiek (największa zapadalność w 75 r.ż.), pochodzenie etniczne (największe ryzyko u rasy białej) oraz czynniki geograficzne (największa zapadalność w krajach północnej Europy). [43]

Dodatkowo wyróżnia się tzw. jelitowe czynniki ryzyka, do których zalicza się:

- występowanie raka jelita grubego wśród krewnych pierwszego stopnia (przy braku genetycznie uwarunkowanego zespołu),
- uwarunkowane genetycznie zespoły chorobowe prowadzące do rozwoju raka,
- występowanie w wywiadzie polipów gruczolakowych lub raka jelita grubego,
- stany zapalne (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniewskiego-Crohna). [43]

2.4. Rozpoznanie

Diagnostyka

W rozpoznaniu raka jelita grubego istotne znaczenie ma endoskopia (rektoskopia, sigmoidoskopia i kolonoskopia) oraz badanie kału na obecność krwi utajonej. W razie wykrycia zmian w jelicie grubym wykonywane jest badanie histopatologiczne pobranego od pacjenta wycinka, które oprócz samego rozpoznania służy obiektywnej ocenie stopnia zaawansowania nowotworu. Nieprawidłowości stwierdzone na podstawie badań laboratoryjnych, które mogą świadczyć o raku jelita grubego to niedokrwiłość mikrocytarna oraz pozytywny wynik na obecność krwi utajonej w kale. [34, 43, 44]

Obecne standardy wymagają potwierdzenia u chorych na przerzutowego raka jelita grubego obecności formy dzikiej genu KRAS i NRAS przed rozpoczęciem leczenia przeciwciałami monoklonalnymi (leczenie anty-EGFR). [31, 43, 45, 46]

Ocena stopnia zaawansowania

U osób ze stwierdzoną chorobą przeprowadza się badania obrazowe (USG, wirtualną kolonoskopię). W przypadku choroby o charakterze przerzutowym badania obrazowe są uzależnione od lokalizacji i sposobu leczenia. W celu stwierdzenia ewentualnej obecności powiększonych węzłów chłonnych, przerzutów odległych i oceny lokalnego stopnia zaawansowania u osób chorych na potencjalnie operacyjnego raka jelita grubego przeprowadza się tomografię komputerową (TK) jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej. Badanie za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej w połączeniu z tomografią komputerową (PET-TK) przeprowadza się u osób, u których zachodzi podejrzenie przerzutów, a badanie TK dało niejednoznaczny wynik. PET-TK odgrywa szczególną rolę przy podejmowaniu decyzji o operacyjnym leczeniu raka z przerzutami resekcyjnymi oraz przy ocenie nawrotów choroby i ocenie efektywności leczenia. [43]

Ocena stopnia zaawansowania rozwoju raka jelita grubego opiera się na klasyfikacji TNM (*Tumor Nodus Metastases*) opracowanej i zaimplementowanej przez UICC/AJCC (*Union for International Cancer Control/ American Joint Committee on Cancer*). Dawniej stosowano również zmodyfikowaną klasyfikację Astler-Collera (MAC) oraz Dukesa, która jest najstarsza i najmniej precyzyjna (Tabela 6). [47] Określenie stopnia zaawansowania choroby ma podstawowe znaczenie dla podjęcia decyzji o leczeniu i ściśle wiąże się z rokowaniem. [41, 47]

Tabela 5.
Klasyfikacja TNM raka jelita grubego według UICC/AJCC (7. edycja z 2010 roku) [48]

Cecha	Charakterystyka
T: Guz pierwotny	
X	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>

Cecha	Charakterystyka
T1	Guz nacieka warstwę podśluzową
T2	Guz nacieka błonę mięśniową właściwą
T3	Guz nacieka poprzez warstwę mięśniową, właściwą warstwę podsurowiczą bądź tkanki
T4a	Guz penetruje na powierzchnię otrzewnej trzewnej
T4b	Guz bezpośrednio nacieka inne narządy lub struktury
N: Regionalne węzły chłonne	
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych
– N1a	Przerzut w 1 regionalnym węzle chłonnym
– N1b	Przerzuty w 2–3 regionalnych węzłach chłonnych
– N1c	Depozyty komórek nowotworowych w warstwie podsurowiczej albo w niepokrytych otrzewną tkankach okołookrężniczych lub okołodbytniczych; bez przerzutu do węzłów
N2	Przerzuty w ≥4 regionalnych węzłach chłonnych
– N2a	Przerzuty w 4–6 regionalnych węzłach chłonnych
– N2b	Przerzuty w ≥7 regionalnych węzłach chłonnych
M: Przerzuty odległe	
M0	Przerzuty odległe nieobecne
M1	Przerzuty odległe
– M1a	Przerzuty odległe ograniczone do 1 narządu
– M1b	Przerzuty odległe w > 1 narządzie lub przerzuty do otrzewnej

Tabela 6.
Ocena zaawansowania klinicznego raka jelita grubego wg różnych systemów klasyfikacji [48]

Stopień zaawansowania	T	N	M	Dukes ^a	MAC
0	Tis	N0	M0	x	x
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1–T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
	T3–T4a	N1/N1c	M0	C	C2
IIIB	T2–T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1–T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3–T4a	N2b	M0	C	C2

Stopień zaawansowania	T	N	M	Dukes ^a	MAC
	T4b	N1–N2	M0	C	C3
IVA	Każdy T	Każdy N	M1a	D ^b	x
IVB	Każdy T	Każdy N	M1b	D ^b	x

T – guz pierwotny, N – regionalne węzły chłonne, M – przerzuty odległe

a) W modyfikacji Turnbulla.

b) Stopień D jest rozszerzeniem trzystopniowej skali Dukes'a i określa stan, w którym pojawiają się przerzuty odległe. [49]

2.5. Przebieg choroby

Objawy

Obraz kliniczny raka jelita grubego jest zależny od lokalizacji oraz stopnia jego rozwoju. Do najczęściej występujących objawów raka lewej połowy okrężnicy oraz odbytnicy należy jawne krwawienie oraz zaburzony rytm wypróżnień. [50, 51]

W prawej połowie okrężnicy rak przez długi czas nie daje objawów związanych ze zmianą rytmu wypróżnień, a najczęściej występującym objawem jest w tym przypadku niedokrwistość. [50, 51]

Wśród typowych objawów raka jelita grubego należy wyróżnić również krwawienie utajone, niewidoczne makroskopowo i możliwe do wykrycia jedynie metodami laboratoryjnymi. Krwawienie utajone jest częstym objawem raka zlokalizowanego zarówno w prawej jak i w lewej części jelita grubego. [50, 51]

Innymi objawami raka jelita grubego są m.in. bóle brzucha, wzdęcia, brak łaknienia i chudnięcie (Tabela 7). [50, 51]

Tabela 7.
Najczęstsze objawy raka jelita grubego [51]

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

Przerzuty

Terminem „przerzut nowotworowy” (metastaza) określa się wtórny guz nowotworu złośliwego, który powstaje z komórek pierwotnego guza. Wśród przerzutów rozróżnia się:

- przerzuty miejscowe, występujące w bezpośrednim sąsiedztwie guza pierwotnego,
- przerzuty regionalne, występujące w najbliższych węzłach chłonnych,
- przerzuty odległe, występujące w oddalonych narządach ciała (np. wątrobie, płucach). [52, 53]

Przerzuty w przebiegu raka jelita grubego stwierdza się najczęściej w wątrobie, co wynika z uwarunkowań anatomicznych i biologicznych. Wątroba jest narządem, przez który przepływa duża ilość krwi zarówno z serca, jak i systemem wrotnym z jelit. [54, 55] W większości przypadków przerzuty do wątroby występują równolegle z przerzutami o innym umiejscowieniu. [55] Zmiany przerzutowe mogą być wykrywane jednocześnie z ogniskiem pierwotnym (przerzuty synchroniczne) lub w późniejszym okresie (przerzuty metachroniczne). [43, 56]

W zależności od umiejscowienia przerzutów (Tabela 8), ich liczby oraz możliwości resekcji rozróżnia się przerzuty:

- pierwotnie resekcyjne,
- pierwotnie nieresekcyjne (ich zmniejszenie po leczeniu neodajuwantowym może umożliwić całkowitą resekcję),
- nieresekcyjne (z powodu ich liczby, lokalizacji lub wielkości zmian). [43]

Tabela 8.
Umiejscowienie i częstość przerzutów u chorych na raka jelita grubego [57, 58]

Umiejscowienie przerzutu	Odsetek chorych z przerzutami
Wątroba	20–70%
Płuca	10–20%
Otrzewna	28%
Jajniki	18%
Nadnercza	14%
Oplucna	11%
Kości	10%
Skóra i OUN	8%

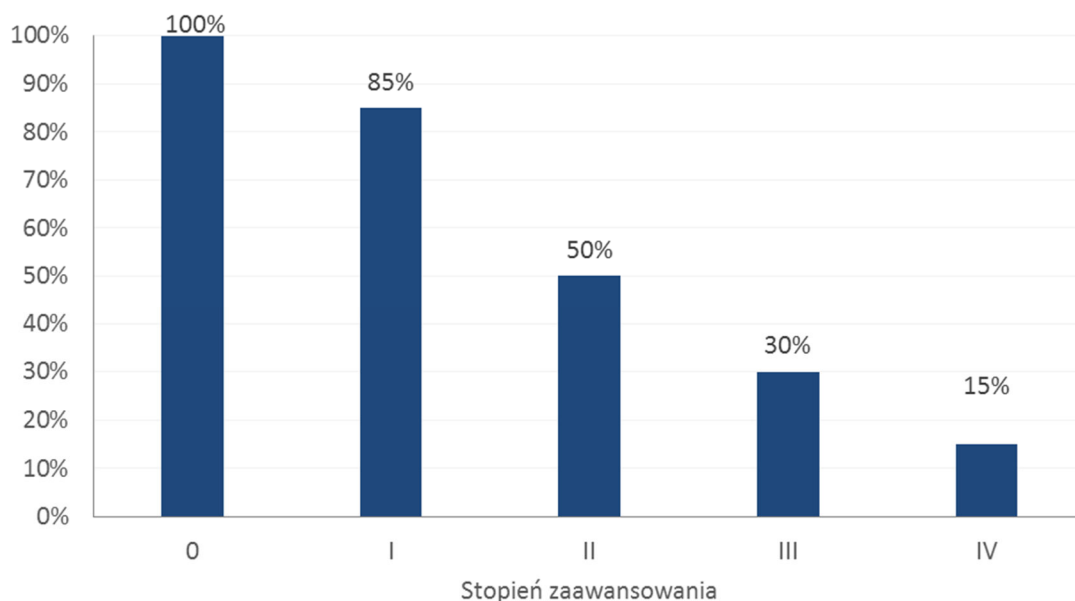
OUN – ośrodkowy układ nerwowy

2.6. Rokowanie

Rokowanie u pacjentów chorych na raka jelita grubego uzależnione jest od umiejscowienia, stopnia zaawansowania oraz histologicznej złośliwości nowotworu. Rak jelita grubego jest nowotworem o niezadawalającym rokowaniu. [43, 59] Niekorzystne rokowanie wiąże się głównie z dość częstym, występującym u ok. 20–30% pacjentów nawrotem choroby po wcześniejszym zabiegu operacyjnym.

[23] Następnym czynnikiem sprzyjającym niekorzystnemu rokowaniu w raku jelita grubego jest występowanie u ok. 25% chorych pierwotnie zaawansowanego nowotworu. Wykrycie nowotworu we wczesnym stadium (miejscowym) daje wysokie wskaźniki przeżyć 5-letnich. Rozprzestrzenienie się nowotworu na sąsiednie narządy zmniejsza ten wskaźnik nawet o 50%. Jeśli przerzuty raka jelita grubego pojawiają się w odległych narządach, przeżycie 5-letnie ogranicza się do kilkunastu procent (Rysunek 4). [43, 59, 60]

Rysunek 4.
Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z rakiem jelita grubego [60]



W procesie rozwoju raka jelita grubego istotną rolę odgrywają mutacje genów RAS. Występowanie mutacji RAS stwierdza się w 46% przypadków mCRC. [61] Produkty białkowe tych genów przenoszą sygnały z powierzchni komórek do ich wnętrza. W prawidłowo działającej komórce geny RAS przybierają formę nieaktywną określaną mianem protoonkogenów. Zmutowane formy genów RAS (onkogeny RAS) powodują aktywację zdolności podziałowych komórek i ich niepojętą namnażanie się. W obrębie genów RAS wyróżnia się geny KRAS, NRAS i HRAS. Badania wykazują, że szczególnie geny KRAS i NRAS (mutacje tych genów wykluczają się) mają znaczenie w przebiegu karcinogenezy raka jelita grubego, a ich mutacje rzutują na skuteczność niektórych form leczenia (Rozdz. 2.7.4). Mutacje genów HRAS są rzadko stwierdzane u pacjentów z rakiem jelita grubego. [33, 62, 63]

Innymi istotnymi zmianami w DNA związanymi z przebiegiem raka jelita grubego są mutacje BRAF. Szacuje się, że występują one u ok. 8–12% chorych. Mutacje BRAF wykluczają się z mutacjami KRAS. Najczęściej występującym rodzajem mutacji BRAF jest mutacja V600E (80% wszystkich mutacji BRAF). Obecność mutacji BRAF w przebiegu mCRC wiąże się z niekorzystnym rokowaniem pacjentów. Wyniki badań wskazują, że pacjenci z mutacją BRAF charakteryzują się krótszą medianą przeżyć w porównaniu z pacjentami, którzy nie mają tego typu mutacji. [64, 65]

2.7. Leczenie

2.7.1. Podstawowe informacje

Leczenie pacjentów z rakiem jelita grubego jest uzależnione przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby. Istotnym problemem w leczeniu są nawroty choroby, szczególnie często występujące u osób, u których wykryto raka w II oraz III stopniu zaawansowania. [43, 66]

Przy użyciu odpowiednich technik możliwy jest zabieg chirurgiczny. Najlepszym momentem na podjęcie leczenia o charakterze chirurgicznym jest wczesny etap rozwoju choroby, kiedy to ingerencja chirurgiczna obciążona jest mniejszą liczbą miejscowych powikłań, a w wielu przypadkach doprowadza do wyleczenia chorego. Obecność przerzutów znacznie zmienia postępowanie w leczeniu. Resekcję odpowiedniego fragmentu jelita przeprowadza się najczęściej w przypadku raka okrężnicy bez przerzutów odległych oraz w przypadku raka z synchronicznymi przerzutami do wątroby lub płuc. Radykalny zabieg chirurgiczny może być przeprowadzony również w przypadku nieresekcyjnych przerzutów synchronicznych, po uprzednim zastosowaniu neoadjuwantowej chemioterapii (CTH) prowadzącej do resekcyjności. Chirurgia może stanowić metodę paliatywną w leczeniu nowotworów stale nieoperacyjnych. Bezwzględny wskazaniem do leczenia operacyjnego, co stanowi jednocześnie metodę doraźną, jest niedrożność jelita. W niektórych przypadkach, niezbędne jest wytworzenie u pacjenta stomii, która łączy światło jelita z powłokami brzuszными. Zabieg ten w istotny sposób wpływa na obniżenie jakości życia pacjenta i wymaga oddzielnej zgody chorego. [43, 67]

W przypadku podjęcia decyzji o zabiegu operacyjnym u pacjentów przeprowadza się oznaczenie stężenia antygenu rakowo-łódkowego (CEA, *carcinoembryonic antigen*). W przypadku 85–90% chorych na raka jelita grubego stężenie CEA jest podwyższone. Oznaczenie CEA jest jednym z elementów badań kontrolnych po zastosowaniu leczenia radykalnego, przeprowadzanym co 3 do 6 miesięcy przez 3 lata po zakończeniu tego typu leczenia. [43]

Do minimalnie inwazyjnych metod leczenia raka jelita grubego należy laparoskopowe wycięcie okrężnicy, które stosowane jest w przypadku nowotworu o niskim stopniu zaawansowania. [43]

W przypadku raka okrężnicy radioterapia (RTH) nie jest postępowaniem standardowym. Metoda ta znajduje jednak zastosowanie w leczeniu raka odbytnicy jako metoda przedoperacyjna. Rzadko natomiast stanowi jedyną formę leczenia radykalnego, przede wszystkim u chorych na raka kanału odbytu, u których nie jest możliwy zabieg chirurgiczny. Z kolei paliatywna RTH pozwala na zmniejszenie bólu i krwawienia u chorego. Przy rozpoznaniu nieresekcyjnego raka odbytnicy bez przerzutów stosuje się przedoperacyjną radiochemioterapię (CRTH). Zarówno RTH jak i CRTH jest postępowaniem z wyboru u chorych leczonych w sposób skojarzony. [43] Wskazaniem do leczenia uzupełniającego (CTH, RTH, CRTH) jest III stopień zaawansowania choroby (występowanie przerzutów w węzłach chłónych), lub współistnienie czynników ryzyka nawrotu w II stopniu zaawansowania. [43]

Leczenie przerzutowego raka jelita grubego (mCRC) najczęściej ma charakter paliatywny, ukierunkowany na wydłużenie przeżycia i poprawę jakości życia poprzez zahamowanie wzrostu, a niekiedy zmniejszenie wielkości guza pierwotnego oraz guzów przerzutowych. Bardzo niewielki odsetek pacjentów osiąga stan, w którym możliwa jest resekcja przerzutów. Klasyczna chemioterapia, będąca elementem systemowego leczenia mCRC, obejmuje zastosowanie fluorouracylu, irynotekanu lub oksaliplatyny. Leki te mogą występować w różnych schematach wielolekowych. [43, 68] Przykładowe schematy CTH i ich dawkowanie opisane przez polskie wytyczne przedstawiono poniżej (Tabela 9). Schematy oparte na oksaliplatynie w skojarzeniu z fluoropirymidynami (np. FOLFOX, CAPOX) należą do standardu postępowania w terapii I linii w mCRC. Schemat FOLFOX nadal pozostaje standardem w leczeniu I linii mCRC. [69]

Do leczenia mCRC opierającego się na poszczególnych schematach CTH mogą być dodawane leki ukierunkowane na zahamowanie zdolności receptorów do przekazywania sygnałów (terapia ukierunkowana molekularnie). Wśród tego typu leków występują przeciwciała monoklonalne, do których zalicza się antagonistów EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) oraz antagonistów VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Do pierwszej grupy zalicza się panitumumab (PMAB) oraz cetuksymab (CET), natomiast do drugiej bewacyzumab (BEV). Ostatnio wykorzystuje się także aflibercept (tzw. pułapka dla VEGF) oraz regorafenib (inhibitor wielokinazowy). [51]

Tabela 9. Przedstawione przez polskie wytyczne (PTOK 2013), przykładowe schematy chemioterapii wraz z dawkowaniem, stosowane w leczeniu mCRC [51]

Schemat	Lek	Dawka	Częstość podawania
FOLFOX-4	Oksaliplatyna	85 mg/m ² podawane we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, jednocześnie z folinianem (dzień 1)	14 dni
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1 i 2)	
	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1 i 2)	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1 i 2)	
FOLFIRI	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1 i 2)	14 dni
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1 i 2)	
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1 i 2)	
	Irynotekan	180 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 30–90 min (dzień 1)	
FOLFOXIRI	Irynotekan	150 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 30 min (dzień 1)	14 dni
	Oksaliplatyna	65 mg/m ² podawane we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, jednocześnie z folinianem (dzień 1 i 2)	
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 2 i 3)	
	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1 i 2)	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 2 i 3)	
XELOX (CAPOX)	Kapecytabina	850–1000 mg/m ² <i>p.o.</i> 2x dziennie (1–14 dni)	21 dni
	Oksaliplatyna	130 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1)	
LVFU2	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1 i 2)	14 dni
	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1 i 2)	

Schemat	Lek	Dawka	Częstość podawania
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1 i 2)	
Kapecytabina	Kapecytabina	1 250 mg/m ² <i>p.o.</i> 2x dziennie (1–14 dzień)	21 dni
Monoterapia irynotekanem	Irynotekan	350 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1)	21 dni
BEV z FOLFOX-4 (w II linii leczenia)	BEV, FOLFOX-4	10 mg/kg wlew <i>i.v.</i> przez 30–90 min, dawki leków typowe	14 dni
CET (w III linii leczenia)	CET	Pierwsze podanie 400 mg/m ² wlew <i>i.v.</i> przez 2 h, a następnie 250 mg/m ² wlew <i>i.v.</i> przez 1 h	7 dni
PMAB (w III linii leczenia)	PMAB	6 mg/kg wlew <i>i.v.</i> przez 1 h	14 dni

* lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce

2.7.2. Warianty schematu FOLFOX

W leczeniu mCRC jednym z najczęściej stosowanych schematów jest schemat FOLFOX, który składa się z oksaliplatyny, fluorouracylu oraz folinianu wapnia (leukoworyny). W zależności od sposobu podania fluorouracylu (bolus, wlew ciągły) oraz dawkowania poszczególnych leków wyróżnia się schematy, które dla odróżnienia oznacza się numerami 1–4 i 6–7 (np. FOLFOX-1). Wszystkie schematy FOLFOX podawane są w cyklach 2-tygodniowych i zawierają pojedynczą dawkę oksaliplatyny, podaną na początku każdego cyklu. [70] Schematy FOLFOX różnią się dawką oksaliplatyny, leukoworyny oraz fluorouracylu, a także czasem ich podania (1 dzień lub w rozbiu na 2 dni). FOLFOX-4 jest najczęściej stosowanym i najlepiej przebadanym wariantem, aczkolwiek coraz częściej stosuje się również schematy FOLFOX-6 i 7, gdyż zawierają one większą dawkę oksaliplatyny (odpowiednio 100 i 130 mg/m²) oraz wymagają krótszej hospitalizacji w stosunku do FOLFOX-4 (podanie leków trwa tylko 1 dzień). [1, 2] Zmodyfikowany schemat FOLFOX-6 (mFOLFOX-6) różni się od FOLFOX-6 dawką oksaliplatyny oraz rozdzieleniem dawki fluorouracylu we wlewie na 2 dni. [70–72] Porównanie dostępnych wariantów schematu FOLFOX przedstawiono poniżej (Tabela 10).

Tabela 10.
Wybrane schematy FOLFOX w leczeniu mCRC

Schemat	Oksaliplatyna	Leukoworyna	Fluorouracyl	
			Bolus	Wlew
FOLFOX-1 [73]	130 mg/m ² (co drugi cykl) (dzień 1)	500 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1)	x	1500–2000 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1 i 2)
FOLFOX-2 [73]	100 mg/m ² (dzień 1)	500 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1)	x	1500–2000 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1 i 2)
FOLFOX-3 [73]	85 mg/m ² (dzień 1)	500 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1)	x	1500–2000 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1 i 2)
FOLFOX-4 [43]	85 mg/m ² podawane we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, jednocześnie z leukoworyną (dzień 1)	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1 i 2)	400 mg/m ² <i>i.v.</i> w bolusie (dzień 1 i 2)	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1 i 2)
FOLFOX-6 [71]	100 mg/m ² podawane we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, jednocześnie z leukoworyną (dzień 1)	400 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1)	400 mg/m ² <i>i.v.</i> w bolusie (dzień 1)	2400–3000 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 46 h (dzień 1)

Schemat	Oksaliplatyna	Leukoworyna	Fluorouracyl	
			Bolus	Wlew
mFOLFOX-6 [72]	85 mg/m ² podawane we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, (dzień 1)	400 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1)	400 mg/m ² <i>i.v.</i> w bolusie (dzień 1)	1200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 46-48 h (dzień 1 i 2)
FOLFOX-7 [71]	130 mg/m ² podawane we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, jednocześnie z leukoworyną (dzień 1)	130 mg/m ² podawane we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, jednocześnie z leukoworyną (dzień 1)	400 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1)	2400 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 46 h (dzień 1)

W większości wytycznych postępowania klinicznego w I linii leczenia mCRC zalecany jest schemat FOLFOX bez wskazania konkretnego wariantu. W polskich wytycznych rekomendowany jest FOLFOX-4, z kolei w wytycznych NCCN mFOLFOX-6, a ACCC wskazuje na FOLFOX-4 i FOLFOX-7 (Tabela 11).

Tabela 11.
Zalecenia dotyczące stosowania wariantów schematu FOLFOX w I linii mCRC

Wytyczne	Zalecany schemat
PTOK 2013 [43]	FOLFOX-4
ESMO 2014, 2016 [74, 75]	FOLFOX
NCCN 2017 [76, 77]	FOLFOX
NICE 2011 [78]	FOLFOX
SIGN 2011 [79]	FOLFOX

Dotychczas nie wykazano różnic w skuteczności pomiędzy poszczególnymi wariantami schematu FOLFOX. W tureckim badaniu obejmującym 667 pacjentów z rakiem jelita grubego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematami FOLFOX-4 i FOLFOX-6. [80] W innej pracy, obejmującej 82 koreańskich pacjentów z rakiem jelita grubego, po średnim okresie obserwacji wynoszącym około 37 miesięcy, nie zaobserwowano znaczącej różnicy w długości czasu wolnego od choroby (DFS, *disease-free survival*) pomiędzy grupami leczonymi schematem FOLFOX-4 i mFOLFOX-6, a DFS po 3 latach stwierdzono u 83,9% pacjentów w grupie FOLFOX4 i 80,8% pacjentów w grupie mFOLFOX6 ($p = 0,755$). [81] W podobnym badaniu, przeprowadzonym na populacji 51 japońskich pacjentów z mCRC, zarówno FOLFOX-4, jak i mFOLFOX-6 wykazały dużą skuteczność działania przy zachowaniu akceptowalnego poziomu toksyczności. [82]

2.7.3. Ograniczenia standardowej chemioterapii

Leczenie mCRC z zastosowaniem CTH wydłuża przeżycie całkowite pacjentów w IV stadium zaawansowania tej choroby, jednakże rzadko mediana czasu przeżycia przekracza dwa lata. Stosowanie CTH przyczynia się jednak do zwiększonej toksyczności i pogorszenia jakości życia pacjentów. Dodatkowym ograniczeniem CTH jest niedostateczna penetracja komórek guza przez składowe chemioterapii. Guz nowotworowy posiada zlokalizowane nierównomiernie naczynia krwionośne, w których zachodzi nieprawidłowy przepływ krwi. Zwiększona przepuszczalność patologicznych naczyń krwionośnych prowadzi do wzrostu ciśnienia śródtkankowego. Wymienione

warunki wywołują stan niedożywienia i niedotlenienia guza, co przyczynia się do utrudnionego przenikania CTH. Innym istotnym ograniczeniem CTH jest występowanie tzw. oporności wielolekowej komórek nowotworowych. Zjawisko oporności wielolekowej polega na nabyciu przez komórki nowotworowe równoczesnej niewrażliwości na działanie kilku czynników cytostatycznych co skutkuje niepowodzeniem stosowania CTH. [83, 84]

Toksyczność, niedostateczna penetracja oraz oporność leków stosowanych w CTH jest powodem poszukiwania innych metod leczenia mCRC. Do takich metod należy terapia biologiczna ukierunkowana molekularnie, jedna z metod terapii celowanej. Mianem terapii celowanej określa się stosowanie leków o ściśle określonych, specyficznych mechanizmach działania, które działają na dokładnie określone i poznane drogi przekazywania sygnałów w komórkach. Terapia celowana wywołuje mniej działań niepożądanych w porównaniu do CTH. Trafiając na konkretne szlaki metaboliczne, leki stosowane w terapii celowanej powodują zahamowanie aktywności komórek nowotworowych i ich regresję. Co więcej, leki ukierunkowane molekularnie w połączeniu z lekami stosowanymi w CTH przełamują wcześniej występującą oporność. Miejscami docelowymi leków ukierunkowanych molekularnie są komórki prawidłowe (np. śródbłonek naczyń krwionośnych), dlatego też docierają one do nich bez przeszkód wynikających z nieprawidłowego przepływu krwi jak ma to miejsce w przypadku CTH. Wśród leków stosowanych w terapiach ukierunkowanych molekularnie występują hormony i przeciwciała przeciwnowotworowe. Przykładem terapii celowanej w leczeniu mCRC jest zastosowanie przeciwciał monoklonalnych i regorafenibu. [84, 85]

2.7.4. Leczenie nakierowane na blokadę receptorów EGFR

Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) pełni istotną rolę w przebiegu karcenogenezy jelita grubego. EGFR należy do rodziny białek kinaz tyrozynowych ERB-B. Ligandem aktywującym receptor EGFR jest naskórkowy czynnik wzrostu (ang. *epidermal growth factor*, EGF), który stymuluje m.in. migrację i proliferację komórek mezenchymalnych i keratynocytów. Do ligandów EGFR zalicza się także cytokiny, zbliżone budową do EGF (m.in. TGF- α , neureguliny, epireguliny). Mechanizm działania EGFR oparty jest na aktywacji kinazy tyrozynowej. Przyłączenie liganda do receptora znajdującego się na komórce powoduje dimeryzację (łączenie się) cząsteczek receptora, co prowadzi do zbliżenia się domen wewnątrzkomórkowych i rozpoczęcia procesu fosforylacji. W efekcie dochodzi do wyzwolenia kaskady przekazywania sygnałów, których rezultatem jest m.in. silny podział komórki. [86]

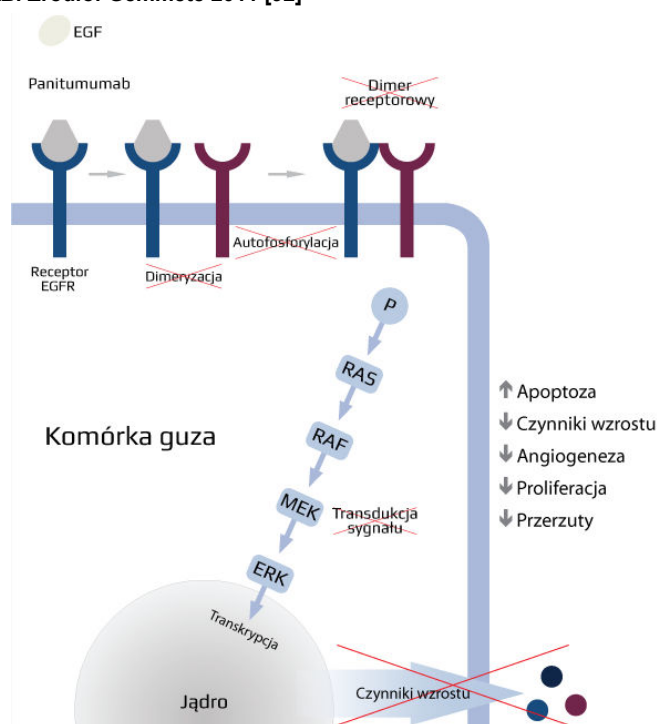
W leczeniu nakierowanym na EGFR stosuje się przeciwciała monoklonalne, np. panitumumab (PMAB, w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne) lub cetuksymab (CET, chimeryczne przeciwciało monoklonalne), które łączą się z zewnątrzkomórkową domeną receptora EGFR, blokując tym samym zależną od liganda aktywację szlaku sygnalizacyjnego komórki (Rysunek 5). [87]

Kwalifikacja do leczenia mCRC przy zastosowaniu CET obejmuje konieczność wykazania ekspresji receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), a także potwierdzenia braku mutacji w genie KRAS (typ dziki). [88]

Wcześniej przeprowadzane badania dotyczące leku anti-EGFR – PMAB – z założenia wykluczały udział osób z brakiem ekspresji tego receptora. [87] Aktualnie istnieją dowody wykazujące, że odpowiedź kliniczna na stosowanie PMAB jest taka sama wśród osób z wysoką ekspresją oraz wśród osób z brakiem ekspresji EGFR na powierzchni guza. Obecność EGFR nie jest więc czynnikiem decydującym o wprowadzaniu terapii z użyciem PMAB. Przyczyny braku związku między ekspresją EGFR a odpowiedzią na leczenie nie zostały dotychczas poznane. [87, 89, 90]

W leczeniu PMAB istotne jest wcześniejsze określenie formy genów KRAS i NRAS, należących do rodziny genów RAS (forma niezmutowana, typ dziki vs forma zmutowana). Efektem mutacji genów KRAS i NRAS jest większa aktywność ich produktów białkowych w komórkach nowotworowych, która polega na przekazywaniu sygnałów pomimo zahamowania aktywacji receptora EGF przeciwciałem monoklonalnym. Mutacje tego rodzaju są przyczyną braku odpowiedzi klinicznej na leczenie nakierowane na EGFR (terapii anti-EGFR). [45, 46, 91] Na efekty leczenia z zastosowaniem leków anti-EGFR, w tym PMAB wpływają mutacje w obrębie genu BRAF, który jest położony dystalnie względem genów RAS w szlaku aktywacyjnym receptora EGF. Forma zmutowana genu BRAF podobnie jak w przypadku mutacji z rodziny powoduje transdukcję sygnałów w omawianym szlaku pomimo hamowania przez PMAB aktywności receptora EGFR (Rysunek 5). [90]

Rysunek 5.
Mechanizm działania PMAB. Źródło: Gemmete 2011 [92]



EGF – naskórkowy czynnik wzrostu (ang. *Epidermal growth factor*); EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal growth factor receptor*), P – reszta fosforanowa; RAS – białko RAS (Rat sarcoma protein); RAF – kinaza RAF (*Rapidly accelerated fibrosarcoma*); MEK – kinaza MEK (ang. *Mitogen-activated kinase*), ERK – kinaza ERK (ang. *Extracellular signal-regulated kinase*).

2.7.5. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta

W badaniach III fazy dla leków przeciwnowotworowych jednym z wykorzystywanych punktów końcowych jest przeżycie całkowite (OS), definiowane jako czas od randomizacji lub rozpoczęcia terapii do zgonu. Przeżycie całkowite jest obiektywnym i klinicznie istotnym punktem końcowym, aczkolwiek obserwuje się wpływ wcześniejszego leczenia, a także kolejnych linii leczenia, jak również innych czynników niezwiązanych bezpośrednio z chorobą nowotworową na OS. W przypadku tego punktu końcowego okres obserwacji (*follow-up*) musi być odpowiednio długi, co wiąże się z wydłużeniem okresu badania. [93, 94] Wiarygodna i pełna ocena OS wymaga często od 5 do 10 lat obserwacji, a w przypadku schorzeń nowotworowych szczególnie istotne jest skrócenie tego czasu. Z tego względu poszukuje się surogatów OS o mniej udokumentowanym znaczeniu a jednocześnie pozwalających z dużym prawdopodobieństwem określać dłuższe lub lepsze jakościowo przeżycie. [95]

W przypadku OS do potencjalnych zastępczych punktów końcowych należą: przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz odpowiedź na leczenie (ORR).

W przypadku raka jelita grubego często wykorzystywanym pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach jest PFS, definiowany jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu. [96, 97] Z tego też względu istotne jest określenie zależności pomiędzy PFS a wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS). W tym celu poszukiwano opracowań wtórnych oceniających związek pomiędzy surogatami a klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Zidentyfikowano 5 prac, w których dokonano analizy korelacji pomiędzy PFS a OS u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem jelita grubego. We wszystkich opracowaniach wykazano istotną statystycznie korelację pomiędzy wydłużeniem PFS a OS (Tabela 12). [97–101]

W pracy Tang 2007 analiza wykazała również istnienie korelacji pomiędzy odpowiedzią na leczenie (ORR) a OS, aczkolwiek współczynnik korelacji był w tym przypadku mniejszy. [100]

Tabela 12.
Przeglądy systematyczne oceniające zastosowanie PFS i ORR jako surogatów

Autor	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Oceniane punkty końcowe	N badań (N chorych)	Główne wnioski
Buyse 2007 [98]	Analiza korelacji pomiędzy PFS jako surogatem a OS jako istotnym klinicznie punktem końcowym u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego	bd	PFS, OS	13 RCT (4220)	PFS może być stosowany jako surogat dla OS
Giessen 2013 [97]	Analiza korelacji pomiędzy PFS jako surogatem a OS jako istotnym klinicznie punktem końcowym w I linii leczenia mCRC	PubMed, EMBASE, Cochrane Library, abstrakty konferencyjne ASCO i ESMO (2000–2012)	PFS, OS	50 RCT (22736)	Istnieje wysoka korelacja pomiędzy PFS a OS
Shi 2015 [101]	Analiza korelacji między PFS i OS jako pierwszorzędowymi punktami końcowymi w I linii leczenia mCRC	Baza <i>Digestive System Database</i> (badania prowadzone w latach 1997–2006)	PFS, OS	22 RCT (16 762)	Wykazano umiarkowaną korelację między OS a PFS. OS jest punktem końcowym, charakteryzującym się dużą zmiennością w zależności od

Autor	Cel	Źródła informacji med. (data przeszukania)	Oceniane punkty końcowe	N badań (N chorych)	Główne wnioski
					<p>stosowanej linii leczenia pacjenta.</p> <p>PFS pozostaje właściwym punktem końcowym dla I linii leczenia mCRC, w badaniach przeprowadzonych dla nowych leków.</p>
Sidhu 2013 [99]	Analiza korelacji pomiędzy PFS jako surogatem a OS jako istotnym klinicznie punktem końcowym w terapii mCRC	Medline, abstrakty konferencyjne ASCO i ESMO (2000–2011)	PFS, OS, ORR	24 RCT (20438)	Wykazano istotną statystycznie korelację pomiędzy PFS a OS
Tang 2007 [100]	Analiza korelacji pomiędzy PFS, TTP i ORR jako surogatem a OS jako istotnym klinicznie punktem końcowym w I linii leczenia mCRC	Medline, EMBASE, Cochrane Library (CENTRAL), abstrakty konferencyjne ASCO, ESMO i European Cancer Conference (1995–2005)	PFS, TTP, ORR, OS	39 RCT (18668)	W badaniach w populacji pacjentów z mCRC w I linii leczenia wykazano korelację pomiędzy wydłużeniem PFS i OS. PFS może być wykorzystywany jako surogat OS

N – liczba

3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA W PRAKTYCE KLINICZNEJ

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania w I linii leczenia dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) i z genami RAS oraz BRAF bez mutacji (typ dziki) przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej oraz stron internetowych towarzystw naukowych. Łącznie zidentyfikowano 11 dokumentów, w których przedstawiono zalecenia praktyki klinicznej dotyczące omawianego problemu zdrowotnego. Spośród nich jeden dokument opracowany został w Polsce, pozostałe natomiast zawierają rekomendacje sformułowane przez zagraniczne organizacje i towarzystwa naukowe. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 13).

Na etapie wyszukiwania wytycznych zidentyfikowano dokumenty z zaleceniami ogólnymi bez względu na stopień zaawansowania nowotworu. Jednakże z uwagi na przedmiot niniejszego dokumentu analiza wytycznych w sposób szczegółowy skupia się na zaleceniach dotyczących I linii leczenia mCRC.

Tabela 13.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w I linii leczenia mCRC

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku odbytnicy i okrężnicy	2013 (aktualizacja 2015)*	[43]
	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku jelita grubego	2011 (aktualizacja 2014)	[78]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Ocena skuteczności CET i PMAB w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego	2017	[102]
	Ocena skuteczności BEV w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego	2010	[103]
	Ocena skuteczności CET i BEV w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego	2007	[104]
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku jelita grubego	2011	[105]
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przerzutowym raku jelita grubego	2014	[74]
	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przerzutowym raku jelita grubego	2016	[75]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w raku okrężnicy	2017	[76]
	Zalecenia postępowania terapeutycznego w raku odbytnicy	2017	[77]
American Cancer Society (ACS)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w raku jelita grubego	2017	[106]

*Rozdział dotyczący nowotworów układu pokarmowego został zaktualizowany w grudniu 2015 roku.

3.1. Zalecenia ogólne

Wszystkie wytyczne podkreślają, że zasadniczą rolę w terapii raka jelita grubego odgrywa leczenie chirurgiczne, któremu towarzyszyć może chemioterapia neoadjuwantowa/adjuwantowa oraz leczenie systemowe, a u chorych z rakiem odbytnicy również radioterapia. Wybór metody leczenia oraz odpowiedniego schematu uzależniony jest przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu, stanu chorego, celu leczenia oraz technicznych możliwości wykonania resekcji. Dodatkowo wytyczne wskazują, że metoda leczenia powinna być dobierana indywidualnie przez wielospecjalistyczne zespoły. [43, 74–77, 105–107]

Zgodnie z wytycznymi (NICE, ESMO, NCCN, SIGN) w przypadku zdiagnozowania przerzutów pacjentów klasyfikuje się do jednej z grup:

- obecność resekcyjnych przerzutów do wątroby i/lub płuc,
- obecność przerzutów granicznie resekcyjnych, ale możliwych do resekcji po chemioterapii,
- obecność licznych przerzutów lub przerzutów trwale nieoperacyjnych (mCRC). [74–77, 105, 107]

W zależności od przynależności do jednej z ww. grup, stosuje się leczenie operacyjne i uzupełniającą chemioterapię, chemioterapię indukcyjną lub chemioterapię systemową (PTOK, ESMO, NCCN, NICE). [43, 74–77, 107]

Odnalezione wytyczne w leczeniu mCRC wskazują podstawowe schematy, do których m.in. należą: FOLFOX, FOLFIRI, oraz CAPOX (Tabela 14). [43, 74–77, 105–107] Rzadziej pojawiają się takie schematy jak m.in. FOLFOXIRI, IFL czy XELIRI. [43, 74, 76, 77] Pojedyncze wytyczne zalecają stosowanie tegafuru + uracylu [107] lub triflurydyny i tipiracylu [106] czy raltitrexedu. [105, 107] U pacjentów w gorszym stanie zdrowia zaleca się podawanie schematu FU/LV lub kapecytabiny w monoterapii. [43, 76, 77]

Większość wytycznych (PTOK, ACS, SIGN, ESMO, NCCN) wskazuje ponadto na możliwość zastosowania w I linii leczenia preparatów celowanych molekularnie (**PMAB**, BEV, CET), które powinny być podawane w skojarzeniu z chemioterapią standardową. [43, 74, 75, 105, 106]

Tabela 14.
Schematy chemioterapii oraz leki w monoterapii zalecane przez wytyczne leczenia I linii mCRC

Schemat	Substancje lecznicze
FU/LV	Fluorouracyl + folinian wapnia
FOLFOX	Oksaliplatyna + FU/LV
FOLFIRI	Irynotekan + FU/LV (wlew)
CAPOX (XELOX)	Kapecytabina + oksaliplatyna
FOLFOXIRI	Irynotekan, oksaliplatyna + FU/LV
IFL	Irynotekan + FU/LV (bolus)
XELIRI	Kapecytabina + irynotekan
x	Kapecytabina
x	Panitumumab (monoterapia lub w skojarzeniu z chemioterapią)

Schemat	Substancje lecznicze
x	BEV (w skojarzeniu z chemioterapią)
x	CET (monoterapia lub w skojarzeniu z chemioterapią)
x	Tegafur + uracyl
x	Raltitrexed
x	Triflurydyny i tipiracylu

3.2. Zalecenia szczegółowe

3.2.1. Wytyczne polskie (PTOK 2013, aktualizacja 2015)

Zgodnie z wytycznymi opracowanymi przez PTOK w 2013 roku i zaktualizowanymi w 2015 roku, u pacjentów z przerzutowym rakiem okrężnicy lub odbytu, w dobrym stanie sprawności ogólnej, w I linii terapii rekomendowane jest zastosowanie schematów zawierających:

- fluoropirymidynę oraz irynotekan (schemat FOLFIRI),
- fluoropirymidynę i oksaliplatynę (np. schemat FOLFOX-4 lub CAPOX). [43]

Wybór konkretnego schematu zależy od obecności przeciwwskazań do podania irynotekanu lub oksaliplatyny, które wynikają z oczekiwanych toksyczności oraz zaplanowanej strategii leczenia sekwencyjnego. Wytyczne nie zalecają kojarzenia kapecytabiny i irynotekanu ze względu na złą tolerancję leczenia, jak również nie wymieniają schematu FOLFOXIRI jako możliwej opcji terapii. [43]

U pacjentów w gorszym stanie sprawności lub z przeciwwskazaniami do podania irynotekanu i oksaliplatyny można zastosować fluorouracyl z folinianem wapniowym lub kapecytabinę w monoterapii. [43]

Polskie wytyczne zwracają również uwagę na terapię ukierunkowaną molekularnie. U chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego w I linii leczenia możliwe jest zastosowanie:

- PMAB w skojarzeniu ze schematem FOLFOX,
- CET w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI lub FOLFOX-4,
- BEV w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI. [43]

Wytyczne podkreślają jednak, że dane dotyczące skuteczności terapii ukierunkowanej molekularnie w I linii terapii mCRC, szczególnie w odniesieniu do BEV i CET, są kontrowersyjne lub sprzeczne. Stosowanie BEV związane jest z występowaniem zdarzeń niepożądanych (zwiększone ryzyko krwawień, wyższe ciśnienie tętnicze, białkomocz, udary mózgu). PMAB w skojarzeniu ze schematem FOLFOX nieznacznie wydłuża czas wolny od progresji i wpływa na zwiększenie odsetka odpowiedzi bezpośrednich oraz na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego. Wytyczne PTOK zalecają przed rozpoczęciem leczenia PMAB wykazanie prawidłowych genów RAS (KRAS lub NRAS) u chorych ponieważ terapia jest nieskuteczna w przypadku mutacji genów z rodziny RAS. [43]

3.2.2. Wytyczne zagraniczne

3.2.2.1. Wytyczne NICE 2007,2010, 2011, 2017

U pacjentów z rakiem jelita grubego w stadium zaawansowanym i z przerzutami możliwe jest zastosowanie chemioterapii wielolekowej sekwencyjnej w jednym z poniższych schematów:

- FOLFOX w I linii terapii, a następnie w II linii irynotekan w monoterapii,
- FOLFOX w I linii terapii, a następnie w II linii FOLFIRI,
- XELOX w I linii terapii, a następnie w II linii FOLFIRI. [78]

Wybór schematu uzależniony jest od obecności przeciwwskazań, spodziewanych działań niepożądanych oraz preferencji pacjenta. Rekomendowana jest terapia z zastosowaniem raltitrexedu tylko u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego z nietolerancją FU i kwasu folinowego lub przeciwwskazaniami do ich stosowania. Wymienianą przez NICE opcją I linii leczenia mCRC jest także kapecytabina w skojarzeniu z tegafurem. [78]

U pacjentów z mCRC, w dobrym stanie sprawności ogólnej (wg WHO ≥ 2), w I linii terapii rekomendowane przez NICE jest zastosowanie chemioterapii:

- FU/FA lub FU/LV w postaci dożyłnej,
- FOLFOX,
- FOLFIRI. [104]

Doustna terapia złożona z kapecytabiny w monoterapii albo tegafuru w skojarzeniu z uracyłem i folinianem wapnia może być stosowana zamiast FU w postaci dożyłnej. Ostatnia opcja nie jest wymieniana przez pozostałe wytyczne. Wybór terapii powinien być dostosowywany indywidualnie przez lekarza prowadzącego w porozumieniu z pacjentem. [78, 104]

Spośród leków biologicznych w I linii leczenia mCRC bez mutacji w genie RAS (typ dziki) zalecane jest stosowanie przeciwciał monoklonalnych: CET lub PMAB w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX lub FOLFIRI. Terapia CET jest zalecana w przypadku gdy spełnione jest kryterium dodatkowe: obecność nieresekcyjnych przerzutów do wątroby. [102]

W terapii mCRC NICE nie rekomenduje stosowania BEV w skojarzeniu z oksaliplatyną i kapecytabiną lub fluorouracyłem i kwasem folinowym, jak również stosowania w I linii leczenia u pacjentów z mCRC BEV w skojarzeniu z FOLFIRI lub 5-FU/LV. [103, 104]

3.2.2.2. Wytyczne SIGN 2011

U wszystkich pacjentów z mCRC powinno się rozważyć wprowadzenie chemioterapii. W przypadku stwierdzenia obecności możliwych do usunięcia przerzutów do wątroby SIGN zaleca zastosowanie uzupełniającej chemioterapii schematem FOLFOX przez okres 6 mies w celu poprawy przeżycia bez progresji choroby (wzrost PFS o 7-8% w ciągu 3 lat) w porównaniu do zastosowania samej resekcji. W

przypadku zdiagnozowania zmian nieresekcyjnych pacjenci powinni otrzymać leczenie schematem FOLFOX lub FOLFIRI. [105]

U chorych w dobrym stanie ogólnym do preferowanych opcji w I linii leczenia należą schematy FOLFOX, CAPOX oraz FOLFIRI. Wybór konkretnego schematu powinien być uzależniony od ogólnego stanu pacjenta, występowania chorób towarzyszących oraz ogólnego celu leczenia. [105]

U chorych z ciężką chorobą niedokrwienną serca oraz w przypadku braku tolerancji fluorouracylu i leukoworyny możliwe jest zastosowanie raltitrexedu. [105]

Wytyczne SIGN zalecają w I linii leczenia nieresekcyjnego mCRC u pacjentów bez mutacji w genie RAS (typ dziki) rozważenie terapii z zastosowaniem CET ze schematem FOLFOX lub FOLFIRI. [105]

3.2.2.3. Wytyczne ESMO 2014, 2016¹

Wybór schematu leczenia w przerzutowym raku jelita grubego (mCRC) uzależniony jest przede wszystkim od lokalizacji zmiany nowotworowej, jej rozprzestrzenienia, możliwości leczenia chirurgicznego, dynamiki guza, stanu pacjenta, schorzeń współwystępujących oraz tolerancji terapii przez pacjenta. [74, 75]

W I linii leczenia mCRC zaleca się intensywną chemioterapię w schemacie:

- dwulekowym: FOLFOX, FOLFIRI, CAPOX
- trójlekowym: FOLFOXIRI. [74, 75]

Terapia FU/LV jest zalecana w przypadku przeciwwskazań do intensywnej terapii. Wytyczne w I linii leczenia mCRC rekomendują stosowanie leków z grupy przeciwciał monoklonalnych anti-VEGF (BEV) oraz anti-EGFR (CET, PMAB) w skojarzeniu z chemioterapią. [74, 75]

Rekomendowane jest stosowanie BEV w skojarzeniu z:

- FOLFIRI (5FU/LV/irynotekan),
- 5FU/L,
- Kapecytabiną,
- FOLFOXIRI,
- FOLFOX,
- CAPOX. [74, 75]

Połączenie FOLFOXIRI z BEV wykazuje wyższy wskaźnik PFS i RR w porównaniu z BEV w skojarzeniu z FOLFIRI. Stosowanie BEV związane jest z występowaniem zdarzeń niepożądanych (zwiększone ryzyko krwawień, wyżki ciśnienia tętniczego, białkomocz). Wytyczne podają, że nie istnieją potwierdzone predykcyjne markery molekularne dla BEV. [74, 75]

¹ Autorzy wytycznych z 2016 roku zaznaczyli, iż stanowią one uzupełnienie dla wytycznych z 2014 roku

Rekomendowane jest stosowanie leków z grupy przeciwciał monoklonalnych anti-EGFR (CET, PMAB) tylko u pacjentów z mCRC bez mutacji w genie RAS (KRAS i NRAS). Rekomendowane jest CET w skojarzeniu ze schematem FOLFOX lub FOLFIRI ponieważ wykazuje większą skuteczność niż CET w monoterapii. Zaleca się terapię PMAB w skojarzeniu ze schematem FOLFOX. Wytyczne nie zalecają połączenia terapii CET lub PMAB z BEV oraz terapii CET lub PMAB w połączeniu ze schematem opartym na kapecytabinie. Terapia przeciwciałami anti-EGFR (CET lub PMAB) może zaszkodzić pacjentom z mutacją w genie RAS, zwłaszcza w połączeniu z oksaliplatyną lub irynotekanem. Innym czynnikiem predykcyjnym mCRC oprócz mutacji w genie RAS może być mutacja w genie BRAF, gdzie obie mutacje zazwyczaj wzajemnie się wykluczają. Wytyczne podkreślają, że dane dotyczące wpływu mutacji genu BRAF na skuteczność terapii CET lub PMAB w leczeniu mCRC są kontrowersyjne. [74, 75]

Pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego historycznie klasyfikuje się do jednej z czterech grup, a następnie podejmuje się decyzję o terapii. Podział na historyczne grupy wraz z charakterystyką pacjentów oraz możliwymi opcjami terapeutycznymi przedstawiono w odrębnej tabeli (Tabela 15. [74, 75]

Wytyczne podają, że obecnie pacjentów z nieoperacyjnym mCRC można podzielić na 3 grupy w zależności od celu terapii i możliwości zastosowania intensywnej chemioterapii:

- Grupa A1: pacjenci wymagający intensywnej chemioterapii ukierunkowanej na zmniejszenie liczby komórek nowotworu (cytoredukcja) po której można zostać leczenie operacyjne,
- Grupa A2: pacjenci bez możliwości zastosowania intensywnej chemioterapii oraz leczenia chirurgicznego, celem terapii jest kontrola choroby i dłuższe przeżycie chorego,
- Grupa B: pacjenci u których intensywna chemioterapia nie jest wymagana a celem jest kontrola choroby (leczenie paliatywne oraz zapewnienie najlepszej opieki medycznej). [75]

W zależności od ww. podziału stosuje się właściwą terapię dla pacjentów z mCRC z mutacją w genie RAS lub BRAF lub bez mutacji w genie RAS (typ dziki) [75] Podział na grupy w zależności od celu terapii wraz z możliwymi opcjami terapeutycznymi przedstawiono poniższej tabeli (Tabela 15).

Tabela 15.
Wybór terapii w I linii leczenia mCRC w zależności od celu terapii. [75]

Grupa	Status genów RAS/BRAF	Wybór terapii		
		Preferowana	II wybór	III wybór
A1	RAS WT	CT dwulekowa + CET/PMAB	FOLFOXIRI ± BEV	CT dwulekowa + BEV
	RAS MT	CT dwulekowa + BEV	FOLFOXIRI + BEV	FOLFOXIRI
	BRAF MT	FOLFOXIRI + BEV	CT dwulekowa + BEV	FOLFOXIRI
A2	RAS WT	CT dwulekowa + BEV lub CT dwulekowa + CET/PMAB	FU/LV + BEV	x
	RAS MT	CT dwulekowa + BEV	x	x
	BRAF MT	FOLFOXIRI ± BEV	CT dwulekowa + BEV	x

Grupa	Status genów RAS/BRAF	Wybór terapii		
		Preferowana	II wybór	III wybór
B	x	FU/LV + BEV lub BSC	Redukcja dawki CT dwulekowej	x

BSC – najlepsza opieka medyczna (ang. *best supportive care*); CT – chemioterapia; MT – gen zmutowany; WT – gen niezmutowany (typ dziki)

3.2.2.4. Wytyczne NCCN 2017

Zgodnie z wytycznymi NCCN wybór schematu leczenia zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania oraz technicznych możliwości wykonania resekcji.

U pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy w stadium zaawansowanym lub z przerzutami trwale nieoperacyjnymi w dobrym stanie ogólnym, u których można zastosować intensywną chemioterapię, NCCN zaleca zastosowanie jednego ze schematów: FOLFOX, CAPOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI, 5-FU/LV lub kapecytabiny. Spośród wymienionych opcji schemat FOLFOXIRI otrzymał rekomendację słabszej kategorii (2B), jednocześnie wytyczne nie wskazały jednoznacznie preferowanej opcji spośród pozostałych schematów. Wytyczne NCCN wskazują, że w terapii pierwszego rzutu można również zastosować leki biologiczne, do których należą BEV (w skojarzeniu ze schematem FU/LV, FOLFOX, FOLFIRI, CAPOX), CET (w skojarzeniu FOLFOX lub z FOLFIRI) oraz PMAB (w skojarzeniu z FOLFOX lub FOLFIRI). PMAB oraz CET mogą być stosowane wyłącznie u pacjentów z genem RAS (KRAS i NRAS) bez mutacji (typ dziki). [76, 77]

U pacjentów, u których intensywne schematy nie są odpowiednie, NCCN rekomenduje podawanie:

- 5-FU/LV,
- Kapecytabiny ± BEV,
- CET lub PMAB w monoterapii (tylko u pacjentów z genem KRAS bez mutacji). [76, 77]

Wybór odpowiedniej terapii powinien być dokonywany w zależności od celu leczenia oraz profilu toksyczności poszczególnych leków, jak również stanu pacjenta, stadium choroby oraz spodziewanej odpowiedzi na leczenie. [76, 77]

NCCN dodatkowo wskazuje, że 5-FU w skojarzeniu z irynotekaniem lub oksaliplatyną powinien być podawany w ciągłym wlewie dożylnym. NCCN nie zaleca stosowania w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego schematu XELIRI, jak również schematu IFL (irynotekan + bolus 5FU/LV) oraz oksaliplatyna w skojarzeniu z bolus 5FU/LV. [76, 77]

3.2.2.5. Wytyczne ACS 2016

Zgodnie z wytycznymi opracowanymi przez ACS w 2016 roku w standardowej chemioterapii u pacjentów z rakiem jelita grubego (wytyczne nie precyzują linii leczenia) rekomendowane są:

- FU/LV,
- kapecytabina,

- irynotekan,
- oksaliplatyna,
- triflurydyna i tipiracyl. [106]

Połączenie dwóch lub więcej ww. leków jest związane z wyższą skutecznością w leczeniu raka jelita grubego. W miejscu powstania guza kapecytabina zamienia się w FU. Amerykańskie wytyczne zalecają ukierunkowaną terapię molekularną w I linii leczenia u chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego z zastosowaniem dożylnych:

- leków wpływających na angiogenezę czyli tworzenie się nowych naczyń krwionośnych (anty-VEGF): BEV,
- leków wpływających na wzrost guza (anty-EGFR): CET lub PMAB [106]

Ukierunkowana terapia molekularna w I linii leczenia u pacjentów z CRC wpływająca na zmiany genów i białek w komórkach nowotworowych jest preferowanym rodzajem terapii. Przeciwciała molekularne mogą być stosowane zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z chemioterapią. ACS zaleca stosowanie PMAB i CET u pacjentów z CRC bez mutacji w genach: KRAS, NRAS lub BRAF. U pacjentów z mCRC z mutacją w ww. genach leki PMAB i CET są nieskuteczne. [106]

Najczęściej zalecane schematy w leczeniu IV stadium nieoperacyjnego raka jelita grubego to:

- FOLFOX
- FOLFIRI
- CAPOX
- FOLFOXIRI
- Oraz ww. schematy w połączeniu z BEV, afliberceptem, ramucyrumabem, CET oraz PMAB,
- FU/LV ± lek ukierunkowany,
- Kapecytabina ± lek ukierunkowany molekularnie,
- Irynotekan ± lek ukierunkowany,
- Monoterapia CET lub PMAB,
- Triflurydyna i Tipiracil. [106]

3.3. Podsumowanie

Przedstawione powyżej wytyczne jednomyślnie wskazują, że wybór opcji leczenia w przerzutowym raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby, stanu ogólnego pacjenta, celu leczenia, jak również możliwości podjęcia leczenia operacyjnego. W uwzględnionych wytycznych w I linii leczenia mCRC wymieniane są różne opcje terapeutyczne z zastosowaniem standardowych schematów chemioterapii (FOLFOX, FOLFIRI, CAPOX), jak również z wykorzystaniem terapii celowanej molekularnie, jak PMAB, BEV czy CET (Tabela 16).

Wszystkie wytyczne, w tym również rekomendacje polskich ekspertów, wskazuje jako preferowane schematy FOLFOX, FOLFIRI oraz XELOX (CAPOX). Ponadto w opracowaniach PTOK 2013,

ESMO 2014 i NCCN 2017 oraz ACS 2016 wymienianą opcją terapeutyczną jest zastosowanie schematu dwulekowego FU/LV. Wytyczne ESMO 2016, NCCN 2017 oraz ACS 2016 wspominają również o możliwości zastosowania schematu FOLFOXIRI (słabsza rekomendacja), a wytyczne ESMO 2014 dodatkowo schematu XELIRI. Większość wytycznych rekomenduje również kapecytabinę podawaną w monoterapii, szczególnie w przypadku pacjentów w gorszym stanie ogólnym lub u których stwierdzono nietolerancję na irynotekan bądź oksaliplatynę.

Wszystkie wytyczne odnoszą się także do stosowania leków celowanych molekularnie, do których należą PMAB, BEV oraz CET. U chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego w I linii leczenia wytyczne PTOK 2013, NCCN 2017, ESMO 2016, ACS 2016 wspominają o możliwości podania chorem BEV w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI, a ESMO 2014, NCCN 2017 i ACS 2016 także w skojarzeniu z FOLFOX lub CAPOX. Jedynie ESMO 2016 oraz ACS 2016 zalecają terapię BEV w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI. Jednocześnie NICE nie rekomenduje stosowania BEV w I linii leczenia mCRC. U pacjentów którzy nie mogą stosować intensywnej chemioterapii zaleca się kapecytabinę w skojarzeniu z BEV (NCCN 2017, ESMO 2014, ACS 2016). Wytyczne zwracają uwagę, że stosowanie BEV związane jest z występowaniem zdarzeń niepożądanych (zwiększone ryzyko krwawień, wyższe ciśnienia tętniczego, białkomocz, udary mózgu).

Większość wytycznych zaleca stosowanie CET i PMAB w skojarzeniu ze schematem FOLFOX lub FOLFIRI wyłącznie u pacjentów z genem RAS (KRAS lub NRAS) bez mutacji (typ dziki) ponieważ terapia jest nieskuteczna w przypadku mutacji genu RAS. Wytyczne polski podkreślają jednak, że dane dotyczące skuteczności terapii ukierunkowanej molekularnie w I linii terapii mCRC, szczególnie w odniesieniu do BEV i CET, są kontrowersyjne lub sprzeczne. NICE i SIGN rekomenduje terapię CET w przypadku chorych z obecnością nieresekcyjnych przerzutów do wątroby.

Jedynie ESMO 2016 wydało rekomendację odnośnie wyboru terapii w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego w zależności od celu terapii oraz wystąpienia/braku mutacji w genie RAS lub BRAF. Kojarzenie CET lub PMAB z chemioterapią dwulekową jest preferowanym sposobem leczenia u pacjentów z mCRC bez mutacji w genie RAS u których można następnie zastosować leczenie operacyjne a u pacjentów z mutacją w genie BRAF zalecana jest terapia BEV w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI.

Tylko nieliczne wytyczne zalecały: PMAB lub CET w monoterapii (NCCN 2017, ACS 2016), tegafur i uracyl (NICE 2011), raltitaksed (NICE 2011, SIGN 2011) oraz schematy IRIS i XELIRI, przy czym schemat XELIRI nie jest zalecany w 2 spośród 3 dokumentów. Jako jedyna NCCN 2017 nie zaleca stosowania schematu IFL oraz oksaliplatyna + FU/LV w postaci krótkotrwałych infekcji dożylnych (bolus) ze względu na niską skuteczność tej terapii.

Listę potencjalnych zalecanych schematów leczenia w I linii mCRC przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.
Schematy zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej w I linii leczenia mCRC

Schemat	PTOK 2013	NCCN 2017	ESMO 2014, 2016	NICE 2011	SIGN 2011	ACS 2016
FOLFOX	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
XELOX (CAPOX)	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
FOLFIRI	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
FOLFOXIRI	x	TAK**	TAK	x	x	TAK
IFL	x	NIE	x	x	x	x
FOLFIRI + BEV	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK
FOLFOX + BEV	x	TAK	TAK	NIE	x	TAK
FOLFOXIRI + BEV	x	x	TAK	x	x	TAK
CAPOX + BEV	x	TAK	TAK	NIE	x	TAK
FOLFIRI + CET	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
FOLFOX + CET	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
CAPOX + CET	x	x	x	x	NIE	TAK
FOLFOX + PMAB	TAK	TAK	TAK	TAK	x	TAK
FOLFIRI + PMAB	x	TAK	TAK	TAK	x	TAK
FU/LV	TAK ^a	TAK ^{a,b}	TAK	TAK	x	TAK
FU/LV + BEV	x	TAK	TAK	NIE	x	
Kapecytabina	TAK ^a	TAK	TAK	TAK	x	TAK
Kapecytabina + BEV	x	TAK ^b	TAK	x	x	TAK
Tegafur + uracyl	x	x	x	TAK	x	x
Raltitrexed	x	x	x	TAK ^d	TAK ^d	x
Triflurydyna + tipiracil	x	x	x	x	x	TAK
CET	x	TAK ^b	x	x	x	TAK
PMAB	x	TAK ^b	x	x	x	TAK
XELIRI	NIE	NIE	x	x	x	x
Oksaliplatyna + FU/LV (bolus)	x	NIE	x	x	x	x

*Aktualizacja z grudnia 2015 roku.

**Słabsza rekomendacja; XELIRI – kapecytabina + irynotekan;

a) U pacjentów w gorszym stanie sprawności ogólnej lub z przeciwwskazaniami do podania irynotekanu lub oksaliplatyny.

b) U pacjentów w gorszym stanie, u których intensywne schematy chemioterapii są nieodpowiednie.

d) U pacjentów z nietolerancją FU/LV lub przeciwwskazaniem do tej terapii.

4. STATUS REJESTRACYJNY I REFUNDACYJNY LEKÓW ZALECANYCH DO STOSOWANIA W mCRC

PMAB (produkt leczniczy Vectibix®) jest w Polsce dostępny bezpłatnie w \geq III linii leczenia mCRC w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18–C20)”. [110] W ramach tego samego programu lekowego w tym samym wskazaniu refundowany jest CET, natomiast BEV jest refundowany w II linii mCRC w skojarzeniu z chemioterapią (schemat FOLFOX–4). Żaden z tych trzech preparatów nie jest obecnie refundowany w I linii mCRC (Tabela 17). [110]

Wszystkie substancje wchodzące w skład schematów FOLFOX, FOLFIRI, XELOX (CAPOX), FOLFOXIRI, IFL, FU/LV oraz XELIRI są dopuszczone do obrotu na terenie Polski: oksaliplatyna, kapecytabina, irynotekan, fluorouracyl i folinian wapnia (leukoworyna). Także każda z omawianych substancji jest refundowana w omawianym wskazaniu (terapia I linii mCRC) i zawarta w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2017 roku w załączniku C (leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (Tabela 17). [110]

Tegafur i uracyl, raltitrexed, S1 (składowa schematu IRIS) oraz triflurydyna + tipiracyl nie są obecnie refundowane w Polsce (Tabela 17) [110]

Spośród możliwych do zastosowania (wg wytycznych) opcji terapeutycznych w I linii z mCRC, na podstawie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego wyróżniono 3 schematy będące potencjalnymi komparatorami dla PMAB + FOLFOX, ocenione w dalszych etapach analizy:

- schemat FOLFOX (leukoworyna, fluorouracyl, oksaliplatyna),
- schemat FOLFIRI (irynotekan, oksaliplatyny, leukoworyna, fluorouracyl),
- schemat XELOX (CAPOX, kapecytabina, oksaliplatyna, Tabela 18).

Pozostałe schematy zostały wykluczone z dalszych rozważań jako potencjalne komparatory, z różnych powodów, m.in. słabszych rekomendacji, braku zaleceń w wytycznych czy braku refundacji w Polsce (Tabela 18).

Tabela 17.
Status rejestracyjny i refundacyjny leków zalecanych przez wytyczne do stosowania w leczeniu I linii mCRC

Lek	Data pierwszej rejestracji	Wskazania rejestracyjne	Czy dopuszczony do obrotu na terenie PL?	Refundacja w PL	Wskazania refundacyjne	Czy refundowany w PL w I linii mCRC?
PMAB	03.12.2007 [111]	Leczenie dorosłych pacjentów z mCRC i z genami RAS bez mutacji (typ dziki): <ul style="list-style-type: none"> w pierwszym rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX lub FOLFIRI; w drugim rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFIRI u pacjentów, którzy otrzymywali w pierwszym rzucie chemioterapię opartą na fluoropirymidynie (z wyłączeniem irynotekanu); w monoterapii po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan. [111] 	TAK [112]	TAK, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18–C20)”. [110]	≥III linii leczenia mCRC (pacjenci bez mutacji KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3., i 4. obu genów) [110]	NIE
BEV	12.01.2005 [113]	<ul style="list-style-type: none"> Stosowanie w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRC (rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami); pozostałe wskazania w ChPL. [113] 	TAK [112]	TAK, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18–C20)”. [110]	≥II linii leczenia mCRC w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX-4 [110]	NIE
CET	29.06.2004 [114]	Wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dzikiego <ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie; w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFOX; w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatynie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu. pozostałe wskazania w ChPL. [114] 	TAK [112]	TAK, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego(ICD-10 C18–C20)”. [110]	≥III linii leczenia mCRC (pacjenci bez mutacji KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3., i 4. obu genów) [110]	NIE
Fluorouracyl	28.10.1999 [115]	<ul style="list-style-type: none"> Może być stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej w leczeniu nowotworów złośliwych, szczególnie raka piersi, okrężnicy i odbytnicy, żołądka i trzustki. [115] Jest wskazany w leczeniu wspomagającym i paliatywnym raka piersi i raka okrężnicy, samodzielnie lub w leczeniu skojarzonym. [116] 	TAK [112]	TAK [110]	Wskazania refundacyjne szersze niż rejestracyjne, obejmują I linię mCRC [110]	TAK

Lek	Data pierwszej rejestracji	Wskazania rejestracyjne	Czy dopuszczony do obrotu na terenie PL?	Refundacja w PL	Wskazania refundacyjne	Czy refundowany w PL w I linii mCRC?
Leukoworyna	27.03.1995 [117]	<ul style="list-style-type: none"> W terapii skojarzonej z 5-FU w leczeniu cytostatycznym pacjentów z zaawansowaną postacią raka jelita grubego; pozostałe wskazania w ChPL. [117–120] 	TAK [112]	TAK [110]	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, nowotwory złośliwe [110]	TAK
Irynotekan	4.02.1998 [121]	<p>Stosowanie w leczeniu pacjentów z zaawansowanym stadium raka jelita grubego (okrężnicy i odbytnicy):</p> <ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu z 5-FU i kwasem folinowym u pacjentów, którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii z powodu w zaawansowanej postaci choroby; w skojarzeniu z CET w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego (okrężnicy i odbytnicy) z przerzutami, wykazującego ekspresję EGFR i bez mutacji genu KRAS/z genem KRAS typu dz kiego (ang. <i>wild-type</i>), którzy nie byli wcześniej leczeni z powodu choroby przerzutowej lub po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego z zastosowaniem irynotekanu, w skojarzeniu z 5-FU, kwasem folinowym oraz BEV jako leku I rzutu w leczeniu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. w skojarzeniu z kampecytabiną i BEV (lub bez niego) jako lek I rzutu w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. [121, 122] 	TAK [112]	TAK [110]	Wskazania refundacyjne są szersze niż rejestracyjne, obejmują I linię mCRC [110]	TAK
Oksaliplatyna	17.01.2007 [123]	<p>Oksaliplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) jest wskazana w:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy stopnia III (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego; leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami. [123–126] 	TAK [112]	TAK [110]	Wskazania refundacyjne są szersze niż rejestracyjne, obejmują I linię mCRC [110]	TAK
Kapecytabina	2.02.2001 [127]	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie uzupełniające po leczeniu chirurgicznym raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukes'a); leczenie chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami; pozostałe wskazania w ChPL. [127–133] 	TAK [112]	TAK, dodatkowo w ramach programu lekowego „Leczenie raka piersi” oraz „Leczenie zaawansowanego raka żołądka” [110]	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach [110]	TAK
Tegafur + uracyl	27.04.2000 [134]	Terapia pierwszego rzutu w raku okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, w połączeniu z folinianem wapnia [134]	BRAK na WLD [112]	NIE [110]	ND	NIE
Raltitrexed	25.06.2000 [135]	Leczenie paliatywne zaawansowanego CRC, w przypadku gdy 5-FU oraz leukoworyna są nietolerowane lub niewłaściwe. [135]	BRAK na WLD [112]	NIE [110]	ND	NIE

Lek	Data pierwszej rejestracji	Wskazania rejestracyjne	Czy dopuszczony do obrotu na terenie PL?	Refundacja w PL	Wskazania refundacyjne	Czy refundowany w PL w I linii mCRC?
S1	14.03.2011 [136]	Wskazany do leczenia, w skojarzeniu z cisplatyną, zaawansowanego raka żołądka u dorosłych pacjentów. [136]	TAK [112]	NIE [110]	ND	NIE
Triflurydyna + tipiracyl	25.04.2016 [137]	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. [137]	TAK [112]	NIE [110]	ND	NIE

PL – Polska; ND – nie dotyczy; WLD – wykaz leków dopuszczonych do obrotu na terenie Polski

Tabela 18.
Schematy zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej w I linii leczenia mCRC oraz uzasadnienie wyboru potencjalnych komparatorów

Schemat zalecany przez polskie i/lub zagraniczne wytyczne	Potencjalny komparator	Uzasadnienie
FOLFOX	TAK	Zalecany przez większość wytycznych, w tym polskie, zarejestrowany i refundowany w I linii mCRC
XELOX (CAPOX)	TAK	Zalecany przez większość wytycznych, w tym polskie, zarejestrowany i refundowany w I linii mCRC
FOLFIRI	TAK	Zalecany przez większość wytycznych, w tym polskie, zarejestrowany i refundowany w I linii mCRC
FOLFOXIRI	NIE	Brak zaleceń w polskich wytycznych, słabsze rekomendacje ESMO i NCCN
IFL	NIE	Brak zaleceń w polskich wytycznych, niezalecany przez NCCN i ACCC
FOLFIRI + BEV	NIE	Dodane przeciwciało monoklonalne, nierefundowane w PL w I linii leczenia mCRC
FOLFOX + BEV	NIE	Dodane przeciwciało monoklonalne, nierefundowane w PL w I linii leczenia mCRC
CAPOX + BEV	NIE	Dodane przeciwciało monoklonalne, nierefundowane w PL w I linii leczenia mCRC
FOLFIRI + CET	NIE	Dodane przeciwciało monoklonalne, nierefundowane w PL w I linii leczenia mCRC
FOLFOX + CET	NIE	Dodane przeciwciało monoklonalne, nierefundowane w PL w I linii leczenia mCRC
FOLFOX + PMAB	ND	x
FOLFIRI + PMAB	NIE	PMAB nierefundowany w połączeniu z FOLFIRI w terapii I linii mCRC
FU/LV	NIE	Pacjenci w gorszym stanie sprawności ogólnej/ z przeciwwskazaniami do podania irynotekanu lub oksaliplatyny
FU/LV + BEV	NIE	Brak zaleceń w polskich wytycznych, dodane przeciwciało monoklonalne, nierefundowane w PL w I linii leczenia mCRC
Kapecytabina	NIE	Pacjenci w gorszym stanie sprawności ogólnej/ z przeciwwskazaniami do podania irynotekanu lub oksaliplatyny
Kapecytabina + BEV	NIE	Brak zaleceń w polskich wytycznych, dodane przeciwciało monoklonalne, nierefundowane w PL
Tegafur + Uracyl	NIE	Brak zaleceń w polskich wytycznych, rzadko zalecane przez wytyczne zagraniczne, nierefundowany w PL
Raltitrexed	NIE	Brak zaleceń w polskich wytycznych, rzadko zalecany przez wytyczne zagraniczne, nierefundowany w PL
CET	NIE	Brak zaleceń w polskich wytycznych, rzadko zalecany przez wytyczne zagraniczne, nierefundowany w PL w I linii leczenia mCRC
PMAB	NIE	Monoterapia PMAB niezarejestrowana we wskazaniu w I linii leczenia mCRC, nierefundowany w PL w I linii leczenia mCRC
XELIRI	NIE	Niezalecany przez polskie wytyczne oraz wytyczne NCCN
IRIS	NIE	Brak zaleceń w polskich wytycznych, rzadko zalecane przez wytyczne zagraniczne, S1 nierefundowany w PL
Triflurydyna + tipiracyl	NIE	Nierefundowane w PL

XELIRI – kapecytabina + irynotekan; IRIS – irynotekan + S1; ND – nie dotyczy; Bew – BEV; Cet – CET; PL – Polsce

5. REKOMENDACJE FINANSOWE

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w I linii leczenia mCRC (PMAB oraz fluorouracylu, leukoworyny, kapecytabiny, oksaliplatyny i irynotekanu – składowych schematów FOLFOX, FOLFIRI oraz XELOX (CAPOX)). W tym celu przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz za granicą, tj. w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Francji (HAS) i w Kanadzie (CADTH).

W 2014 roku AOTMiT wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania preparatu leczniczego PMAB (Vectibix®) w I linii leczenia w ramach programu zdrowotnego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”. Agencja zastrzegła, że PMAB jest rekomendowany tylko wtedy gdy firma spełni warunek finansowy: obniży cenę leku do obecnie obowiązującego progu efektywności kosztowej. [138] Natomiast AOTMiT nie wydała opinii w sprawie finansowania CET, BEV oraz leków wchodzących w skład schematów chemoterapeutycznych FOLFOX, FOLFIRI, XELOX (CAPOX) w I linii leczenia mCRC. W 2011 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywne rekomendacje w sprawie finansowania PMAB, CET oraz BEV (BEV w skojarzeniu z chemioterapią) w II lub III linii leczenia mCRC w ramach programu zdrowotnego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”. [4, 139, 140]

Zasadność finansowania PMAB była też oceniana przez 5 agencji HTA: NICE, SMC, HAS, CADTH oraz PBAC. Odnaleziono dokument zgodnie z, którym w 2017 roku NICE wydała pozytywną rekomendację dla PMAB stosowanego w skojarzeniu ze schematem FOLFOX lub FOLFIRI u uprzednio nieleczonych pacjentów z mCRC oraz dzikim typem genu RAS. Preparat leczniczy jest rekomendowany gdy firma spełni warunek finansowy: obniży cenę leku uzgodnioną w ramach programu dostępu do leku. [102] Pozytywną rekomendację dla PMAB stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX w I linii terapii u pacjentów z mCRC oraz dzikim typem genu RAS i stanem sprawności wg WHO ≤ 1 , z nietolerancją terapii CET wydał również PBAC. [141] Pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania PMAB w skojarzeniu ze schematem FOLFOX w I linii terapii u pacjentów z mCRC oraz dzikim typem genu RAS wydały także agencje CADTH (2015 rok) oraz HAS (2014 rok). [142, 143] Jedynie szkocka agencja (SMC) wydała dwie negatywne rekomendacje w sprawie finansowania PMAB w I linii leczenia: mCRC oraz dzikim typem genu RAS stosowanego w skojarzeniu ze schematem FOLFOX (2012 rok) [144] oraz FOLFIRI (2015 rok) ze względu na fakt, iż podmiot odpowiedzialny nie aplikował do SMC w sprawie wydania rekomendacji. [145]

Większość agencji HTA nie wydała rekomendacji w sprawie finansowania fluorouracylu oraz folinianu wapnia, jedynie PBAC pozytywnie ustosunkował się do kwestii ich finansowania w ramach protokołów chemioterapii bez ograniczeń. [146–148] Brytyjska agencja NICE i australijski PBAC rekomenduje ich stosowanie w ramach schematu FOLFOX (oksalipłatyna + 5-fluorouracyl + kwas folinowy). [78, 147] Folinian wapnia uzyskał również pozytywną ocenę agencji HAS do stosowania w skojarzeniu z fluorouracyłem w terapii cytotoksycznej. [149] Brak rekomendacji pozostałych agencji wynika najpewniej z faktu, że są to leki od długiego czasu dostępne w praktyce klinicznej, a ich rola terapeutyczna jest

dobrze ugruntowana, gdyż schemat FU/LV przez długi czas był standardem postępowania w przypadku terapii mCRC.

Odnaleziono jedną rekomendację dotyczącą zasadności finansowania irynotekanu ze środków publicznych. PBAC wydał pozytywną rekomendację dla irynotekanu w leczeniu mCRC u pacjentów w dobrym stanie ogólnym (≤ 2 wg WHO). [150]

Kapecytabina uzyskała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania w leczeniu mCRC w monoterapii, jak również w skojarzeniu z innymi lekami, głównie z oksaliplatyną w ramach schematu XELOX (kapecytabina + oksaliplatyna). [78, 151–158]

Zestawienie odnalezionych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.
Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania leków stosowanych w I linii leczenia mCRC

Substancja czynna	AOTMiT	NICE	SMC	HAS	CADTH	PBAC
PMAB	PR [138]	PR ^a [102]	NR ^{bc} [144, 145]	PR ^d [143]	PR ^d [142]	PR ^d [141]
Fluorouracyl	Brak	PR ^d [78]	Brak	Brak	Brak	PR [146, 147]
Folinian wapnia (leukoworyna)	Brak	PR ^d [78]	Brak	PR [149]	Brak	PR [147, 148]
Irynotekan	Brak	Brak	Brak	Brak	Brak	PR [150]
Oksaliplatyna	Brak	PR ^e [78, 159, 160]	Brak	Brak	Brak	PR [147, 156, 158]
Kapecytabina	Brak	PR [78, 151]	PR [152]	PR [153–155, 157]	Brak	PR [156, 158]

PR – pozytywna rekomendacja, NR – negatywna rekomendacja

a) PMAB jest rekomendowany w schemacie FOLFOX lub FOLFIRI, gdy firma spełni warunek finansowy: obniży cenę leku w ramach programu dostępu do leku.

b) W schemacie FOLFIRI. Brak aplikacji o rekomendację we wskazaniu mCRC z mutacją genu z grupy RAS przez producenta leku. [144]

c) W schemacie FOLFOX. Brak aplikacji o rekomendację we wskazaniu mCRC z mutacją genu z grupy KRAS przez producenta leku. [145]

d) W schemacie FOLFOX.

e) Dokument zawierający ocenę technologii (*technology appraisal*, TA93 oraz TA33) zastąpiony przez wytyczne postępowania klinicznego (*clinical guidance*).

6. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI

6.1. Panitumumab

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (kod ATC: L 01 XC 08).[111]

Mechanizm działania

PMAB jest rekombinowanym w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2, które wiąże się z dużym powinowactwem i swoistością z ludzkim białkiem EGFR. EGFR jest transbłonową glikoproteiną należącą do podgrupy receptorowych kinaz tyrozynowych typu 1, obejmującej EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER3 i HER4. EGFR stymuluje wzrost komórek prawidłowej tkanki nabłonkowej, w tym skóry i mieszków włosowych, i ulega ekspresji na wielu komórkach nowotworowych. PMAB wiąże się z domeną wiążącą ligand EGFR, wskutek czego dochodzi do zablokowania procesu autofosforylacji receptora, a w dalszym etapie do jego internalizacji. Wskutek związania PMAB do EGFR wzrost komórek nabłonkowych zostaje zahamowany i następuje indukcja apoptozy, zmniejszenie produkcji interleukiny 8 i czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego. [111]

Geny KRAS i NRAS kodują małe białka wiążące GTP, zaangażowane w przetwarzanie sygnału. Szereg bodźców, w tym bodźce m.in. z EGFR aktywują KRAS i NRAS, które w następstwie pobudzają inne białka wewnątrzkomórkowe, przyczyniając się do proliferacji komórek, ich przeżycia i angiogenezy². [111]

Efektom mutacji genów KRAS i NRAS jest większa aktywność ich produktów białkowych w komórkach nowotworowych, która polega na przekazywaniu sygnałów pomimo zahamowania aktywacji receptora EGFR przeciwciałem monoklonalnym. Mutacje tego rodzaju przyczyniają się do braku odpowiedzi klinicznej na leczenie nakierowane na EGFR (anty-EGFR), w tym leczenie PMAB. [45, 46, 91]

Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy). Roztwór bezbarwny, mogący zawierać widoczne, w kolorze od przezroczystego do białego, białkopodobne bezpostaciowe cząstki PMAB. [111]

² Efektom mutacji genów KRAS i NRAS jest większa aktywność ich produktów białkowych w komórkach nowotworowych, która polega na przekazywaniu sygnałów pomimo zahamowania aktywacji receptora EGFR przeciwciałem monoklonalnym. Mutacje tego rodzaju stanowią przyczynę braku odpowiedzi klinicznej na leczenie nakierowane na EGFR (anty-EGFR), w tym leczenie PMAB. [45, 46, 91]

Wskazania do stosowania

PMAB jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) i z genami RAS bez mutacji (typ dziki) w:

- pierwszym rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX lub FOLFIRI,
- drugim rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFIRI u pacjentów, którzy otrzymywali w pierwszym rzucie chemioterapię opartą na fluoropirymidynie (z wyłączeniem irynotekanu),
- monoterapii po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatinę i irynotekan. [111]

Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem leczenia preparatem Vectibix® wymagane jest potwierdzenie statusu genów RAS (KRAS i NRAS) bez mutacji (typ dziki). Status mutacji powinien zostać określony przez odpowiednie laboratorium za pomocą zwalidowanych metod analitycznych oznaczania mutacji w genach KRAS (eksony 2., 3. i 4.) i NRAS (eksony 2., 3. i 4.). [111]

Zalecana dawka PMAB to 6 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie. Przed infuzją lek należy rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), tak aby uzyskać roztwór do infuzji, którego stężenie nie przekracza 10 mg/ml. Produkt leczniczy Vectibix® należy podawać w infuzji dożylną trwającej ok. 60 min., przy użyciu pompy infuzyjnej, z wykorzystaniem wbudowanych filtrów o niskiej zdolności wiązania białka i średnicy porów 0,2 µm lub 0,22 µm, przez dojście obwodowe lub cewnik stały. Produktu Vectibix nie wolno podawać we wstrzyknięciu lub bolusie dożylnym. [111]

Przeciwwskazania

Ciężkie lub zagrażające życiu reakcje nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą w wywiadzie; śródmiąższowe zapalenie płuc lub zwłóknienie płuc. [111]

Ponadto produkt leczniczy Vectibix® w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatinę przeciwwskazany jest u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami ze zmutowanymi genami RAS oraz u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, u których status mutacji genu RAS jest nieznanym. [111]

Działania niepożądane

Działania niepożądane związane ze stosowaniem PMAB przedstawiono poniżej (Tabela 20). [111]

Podczas stosowania PMAB w skojarzeniu z chemioterapią obserwuje się działania niepożądane, które są sumą działań niepożądanych związanych ze stosowaniem PMAB (w monoterapii) oraz działaniem toksycznym innych produktów leczniczych stosowanych w schematach chemioterapii. [161]

Tabela 20.

Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem PMAB w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią [111]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Zanokcica, niedokrwistość, hipokaliemia, jadłowstręt, hipomagnezemia, bezsenność, zapalenie spojówek, duszność, kaszel, biegunka, nudności, wymioty, ból w jamie brzusznej, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, trądzik kopodobne zapalenie skóry, wysypka ^a , rumień, świąd, suchość skóry, pęknięcia skóry, trądzik, łysienie, ból pleców, zmęczenie, gorączka, osłabienie, zapalenie błony śluzowej, obrzęk obwodowy, zmniejszenie masy ciała.	Wysypka krostkowa, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie dróg moczowych, zapalenie mieszków włosowych, zakażenie miejscowe, leukopenia, nadwrażliwość, hipokalcemia, odwodnienie, hiperglikemia, hipofosfatemia, niepokój, ból głowy, zawroty głowy, zapalenie powiek, wzrost rzęs, nasilone łzawienie, przekrwienie gałki ocznej, zespół suchego oka, świąd oka, podrażnienia oka, częstoskurcz, zakrzepica żył głębokich, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry twarzy, zatorowość płucna, krwawienie z nosa, krwawienia z odbytu, suchość w ustach, niestrawność, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie warg, choroba refluksowa przełyku, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, owrzodzenie skóry, strup, nadmierne owłosienie, łamliwość paznokci, zaburzenia w obrębie paznokci, nadmierne pocenie, zapalenie skóry, ból kończyn, ból w klatce piersiowej, ból, dreszcze, zmniejszenie stężenia magnezu we krwi.

a) Wysypka obejmuje powszechnie stosowane terminy: toksyczność skórna, łuszczenie się skóry, wysypkę złuszczającą, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą, wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamistą, wysypkę plamkowo-grudkową, zmianę skórna.

Status rejestracyjny

PMAB (produkt leczniczy Vectibix®) otrzymał w dniu 3 grudnia 2007 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, wydane firmie Amgen Europe B.V., które zostało przedłużone 15 stycznia 2015 roku. [111]

Status refundacyjny w Polsce

PMAB (produkt leczniczy Vectibix®) jest dostępny bezpłatnie dla ≥III linii leczenia mCRC w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18–C20)”. [110]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 21.

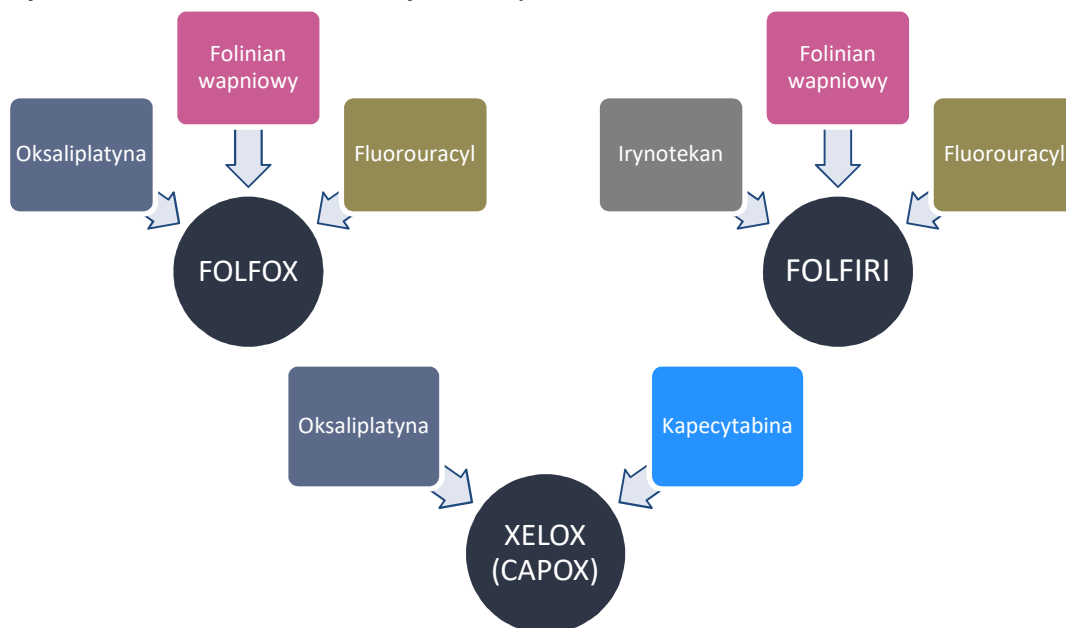
Preparaty PMAB dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [112]

Preparat	Wytwórca
Vectibix®	Amgen Europe B.V., Amgen Technology Ireland (ADL)

6.2. Substancje składowe schematów chemioterapii w leczeniu mCRC

Klasyczna chemioterapia będąca elementem systemowego leczenia mCRC obejmuje zastosowanie fluorouracylu, irynotekanu lub oksaliplatyny. Leki te mogą występować w różnych schematach terapii wielolekowej (Rysunek 6). [40, 68]

Rysunek 6.
Schematy FOLFOX, FOLFIRI, XELOX i substancje wchodzące w ich skład



6.2.1. 5-Fluorouracyl

Grupa farmakoterapeutyczna

Cytostatyki, antymetabolity, analogi pirymidyn (Kod ATC: L 01 BC 02). [115, 116]

Mechanizm działania

5-Fluorouracyl (5-FU) jest analogiem uracylu (składnika kwasu nukleinowego), wykazującym działanie antymetaboliczne. Jako antagonistę pirymidynowy wpływa na syntezę DNA i hamuje podział komórki. 5-Fluorouracyl uzyskuje aktywność przeciwnowotworową dopiero po enzymatycznym przekształceniu w formy ufosforylowane – 5-fluorouridyne i 5-fluorodezoksurydyne. Po przemianie wewnątrz komórki w aktywny deoksynukleotyd, hamuje syntezę DNA, blokując konwersję kwasu deoksurydylowego do kwasu tymidylowego przez enzym syntetazę tymidylową. Fluorouracyl może również hamować syntezę RNA. [115, 116]

Postać farmaceutyczna

Roztwór do wstrzykiwań i infuzji. Klarowny, bezbarwny lub prawie bezbarwny roztwór. [115, 116]

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 50 mg fluorouracylu (50 mg/ml):

- każda fiolka o pojemności 10 ml zawiera 500 mg fluorouracylu,
- każda fiolka o pojemności 20 ml zawiera 1000 mg fluorouracylu,
- każda fiolka o pojemności 100 ml zawiera 5000 mg fluorouracylu. [115, 116]

Wskazania do stosowania

5-FU może być stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej w leczeniu nowotworów złośliwych, szczególnie raka piersi, okrężnicy i odbytnicy, żołądka i trzustki. 5-FU wskazany jest w leczeniu wspomagającym i paliatywnym raka piersi i raka okrężnicy, samodzielnie lub w leczeniu skojarzonym. [115, 116]

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie oraz schemat leczenia należy dobierać indywidualnie, w zależności od stanu pacjenta, rodzaju nowotworu oraz tego czy 5-FU będzie podawany w monoterapii czy w leczeniu skojarzonym. Zazwyczaj dawkowanie ustala się na podstawie rzeczywistej masy ciała pacjenta, jeśli nie jest on otyły, nie ma obrzęków lub innych postaci zatrzymania płynów, jak wodobrzusze. W tych przypadkach do obliczeń należy zastosować należną masę ciała. Wówczas do obliczenia wymaganych dawek należy brać pod uwagę prawidłową masę ciała. Całkowita dawka dobową nie powinna przekraczać 0,8–1 g. Preparat 5-FU należy podawać we wstrzyknięciu dożylnym albo w infuzji (wlewie) dożylny lub dotętnicznej. Leczenie należy rozpocząć w szpitalu.

W leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy dawkę początkową 5-FU można podać w postaci infuzji lub wstrzyknięcia dożylnego, przy czym infuzja jest korzystniejsza ze względu na mniejszą toksyczność. W leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy 5-fluorouracyl podaje się w dawce (intensywny cykl wstępny):

- 15 mg/kg mc. (600 mg/m² p.c.)/dobę (nie więcej niż 1 g na infuzję) w infuzji trwającej 4 godz., alternatywnie, dobową dawkę może być podawana przez 30–60 min. lub jako ciągła infuzja przez 24 godz.; jeśli brak objawów niepożądanych, infuzję należy podawać przez kolejne dni, aż do osiągnięcia całkowitej dawki wynoszącej 12–15 g; leczenie należy przerwać, jeśli wystąpią działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego i pokarmowego;
- 12 mg/kg mc. (480 mg/m² p.c.)/dobę we wstrzyknięciu dożylnym przez 3 dni; jeśli nie wystąpią objawy niepożądane, w 5., 7. i 9. dniu należy podać produkt leczniczy w dawce 6 mg/kg mc. (240 mg/m²p.c.); alternatywny sposób dawkowania to 15 mg/kg mc. jako pojedyncze wstrzyknięcie dożylny raz w tyg. przez cały cykl;
- 5–7,5 mg/kg mc. (200–300 mg/m² pc.)/dobę w ciągłej 24-godzinnej infuzji dotętnicznej (infuzję dotętniczną można też stosować miejscowo, zarówno w leczeniu nowotworów pierwotnych, jak i przerzutów);
- w leczeniu podtrzymującym (we wszystkich przypadkach leczenie podtrzymujące można podjąć dopiero po ustąpieniu objawów działań niepożądanych):
 - w dawkowaniu analogicznym jak w intensywnym cyklu wstępnym, który może być powtórzony po 4–6 tyg. od ostatniej dawki;

- o alternatywnie raz w tygodniu dawkę 5–10 mg/kg mc. (200–400 mg/m² p.c.) we wstrzyknięciu dożylnym. [115, 116]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na 5-FU lub substancje pomocnicze, zahamowanie czynności szpiku kostnego, zwłaszcza po radioterapii lub leczeniu innymi środkami przeciwnowotworowymi, znaczące zmiany w składzie krwi, krwotoki, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego, ciężka biegunka, ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek, choroby zakaźne o ciężkim przebiegu (np. półpasiec, ospa wietrzna), niezdolności zmiany nowotworowe, ciężkie wyniszczenie, stężenie bilirubiny w osoczu powyżej 85 µmol/l, ciąża i karmienie piersią, jednoczesne stosowanie szczepionek zawierających żywe drobnoustroje, przyjmowanie brywudyny, sorywudyny i pochodnych (potencjalnych silnych inhibitorów enzymu dehydrogenaza dihydropyrimidyny DPD, enzymu metabolizującego 5-FU), niedobór DPD. [115, 116]

Działania niepożądane

Do najczęstszych objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem 5-FU należą biegunka i nudności oraz leukopenia. Szczegółowo działania niepożądane związane ze stosowaniem 5-FU przedstawiono poniżej (Tabela 22). [115, 116]

Tabela 22.

Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem 5-FU w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią [115, 116]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Zahamowanie czynności szpiku kostnego ^{a,b} , neutropenia i małopłytkowość ^c , leukopenia, agranulocytoza/granulocytopenia, niedokrwistość/ anemia, trombocytopenia, krwawienie z nosa i pancytopenia, immunosupresja, zakażenia, zahamowanie czynności układu odpornościowego ze zwiększoną częstością zakażeń, hiperurykemia, zmiany w zapisie EKG typowe dla niedokrwienia ^e , skurcz oskrzeli, mogące zagrażać życiu zdarzenia niepożądane dot. przewodu pokarmowego ^d : zapalenie błon śluzowych (zapalenie jamy ustnej, gardła, przełyku, odbytnicy), jadłowstręt, ciężka biegunka, nudności i wymioty, łysienie, opóźnione gojenie się ran, zespół dłoniowo-podeszwy, zespół dłoniowo-podeszwy z zaczerwienieniem, obrzękiem, bólem i złuszczeniem się skóry na dłoniach i podszewach stóp, wyczerpanie, uogólnione osłabienie, zmęczenie i brak energii, gorączka.	Przemijający odwracalny zespół mózdkowy ^g (bezład, przemijający stan splątania, zaburzenia ruchowe pochodzenia pozapiramidowego i zaburzenia pochodzenia korowego), dławicowy ból w klatce piersiowej, zapalenie spojówek, bóle w klatce piersiowej ^h , tachykardia ^h , zmiany w obrazie EKG ^h , dławica piersiowa ^h .

a) Jedno ze zdarzeń niepożądanych ograniczających dawkę.

b) Stopień mielosupresji (od I do IV wg NCI) zależy od sposobu podawania (wstrzyknięcie dożylnie (bolus) lub ciągła infuzja dożylna) i dawki. Neutropenia występuje po każdym cyklu leczenia po podaniu 5-FU w bolusie w odpowiedniej dawce (nadir: w dniach 9.- 14. (- 20.); powrót do wartości prawidłowych zwykle po dniu 30.)

c) Oba zdarzenia o nasileniu od lekkiego do najcięższego.

d) Nasilenie żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych (stopnia od I do IV wg NCI) zależy od dawki i sposobu podawania. Po podaniu w ciągłej infuzji dożylny bardziej prawdopodobnym działaniem ograniczającym dawkę jest zapalenie błony śluzowej jamy ustnej niż zahamowanie czynności szpiku kostnego.

e) Zdarzenia niepożądane sklasyfikowane w ChPL 5-Fluorouracil-Ebewe jako bardzo często występujące (≥1/10).

g) Objawy ustępują zwykle po odstawieniu 5-FU.

h) Zdarzenia niepożądane sklasyfikowane w ChPL Fluorouracil medac jako często występujące (≥1/100 do <1/10).

Status rejestracyjny

5-FU (produkt leczniczy 5-Fluorouracil-Ebewe) w dniu 28 października 1999 roku otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej, wydane firmie EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, które zostało przedłużone 9 stycznia 2013 roku. [115]

Status refundacyjny w Polsce

Z aktualnie zarejestrowanych produktów leczniczych zawierających fluorouracyl w przedmiotowym wskazaniu, całkowitą refundacją w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii objęte są Fluorouracil medac, Fluorouracil Accord, 5-Fluorouracil-Ebewe. [110]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 23.
Preparaty fluorouracylu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [112]

Preparat	Wytwórca
Fluorouracil 500 medac, Fluorouracil 1000 medac, Fluorouracil 5000 medac	Medac Gesellschaft fuer klinische Specialpraeparate mbH
Fluorouracil Accord	Accord Healthcare Limited.
5-Fluorouracil-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG

6.2.2. Folinian wapnia (leukoworyna)

Grupa farmakoterapeutyczna

Odrutki stosowane w leczeniu przeciwnowotworowym (Kod ATC: V 03 AF 03). [117–120]

Mechanizm działania

- Folinian wapnia (leukoworyna, LV) jest solą wapniową kwasu 5-formylo-4 hydroksyfoliowego (5-formylo-tetrahydrofoliowego) będącą aktywnym metabolitem kwasu folinowego i niezbędnym koenzymem syntezy kwasów nukleinowych podczas terapii cytotoksycznej. [117–120]
- LV stosuje się często w celu zmniejszenia toksyczności i neutralizowania antagonistów kwasu foliowego takich jak metotreksat. LV i antagoniści kwasu foliowego wykorzystują ten sam przenośnik błonowy i współzawodniczą w transporcie do komórki, stymulując wypływ antagonistów kwasu foliowego. Zabezpiecza to także komórki przed działaniem antagonistów kwasu foliowego przez wysycenie puli zredukowanego folinianu. LV jest źródłem zredukowanego H-4 folinianu. W ten sposób przełamuje on blokadę antagonistów folinianu i dostarcza źródło innej formy koenzymu kwasu foliowego. [117–120]
- LV jest również często stosowany w celu biochemicznego modulowania działania 5-FU i zwiększenia jej działania cytotoksycznego. 5-FU hamuje aktywność syntetazy tymidynowej (TS), enzymu uczestniczącego w biosyntezie pirymidyny, natomiast LV nasila hamowanie aktywności TS poprzez zwiększenie wewnątrzkomórkowej puli folinianu, a tym samym stabilizację kompleksu 5-FU-TS i zwiększenie jej aktywności. [117–120]

Postać farmaceutyczna

- LV występuje w następujących postaciach farmaceutycznych:

- roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, roztwór przezroczysty o żółtym zabarwieniu, wolny od widocznych cząstek stałych, o pH 6,5–8,6 i osmolarności 225–325 mOsmol/kg, 1 ml roztworu zawiera 10 mg kwasu folinowego w postaci folinianu wapnia, [118–120]
- kapsułka twarda, 1 kapsułka zawiera 15 mg kwasu folinowego w postaci pięciowodnego folinianu wapnia, 15 mg kwasu folinowego odpowiada 19,06 mg pięciowodnego folinianu wapnia. [117]

Wskazania do stosowania

Folinian wapnia zalecany jest ochronnie podczas stosowania antagonistów kwasu foliowego, takich jak metotreksat, w celu zmniejszenia toksyczności cytostatyku oraz w przypadkach przedawkowania antagonistów kwasu foliowego (trymetreksat, trymetoprym, pirymetamina) u pacjentów dorosłych i u dzieci oraz w terapii skojarzonej z 5-FU w leczeniu cytostatycznym pacjentów z zaawansowaną postacią raka jelita grubego. [117–120]

Dawkowanie i sposób podawania

W terapii skojarzonej LV z 5-FU w leczeniu cytostatycznym pacjentów z zaawansowaną lub przerzutową postacią raka jelita grubego dawkowanie leków jest różne w różnych schematach leczenia. Stosowane są różne dawki i schematy dawkowania; nie ustalono natomiast dawki optymalnej. Dawki większe niż 50 mg należy podać parenteralnie (pozajelitowo), ponieważ ze względu na wysycanie mechanizmu wchłaniania jelitowego LV, podawanie dużych dawek nie prowadzi do osiągnięcia większego stężenia we krwi. Pozajelitowe podanie leku zalecane jest również u pacjentów z zespołem złego wchłaniania lub innymi zaburzeniami czynności przewodu pokarmowego (wymioty, biegunka, niedrożność jelit, gdy nie ma gwarancji właściwego wchłaniania leku z przewodu pokarmowego). Przykładowe schematy przedstawiono poniżej (Tabela 24). [117–120]

Tabela 24.
Przykładowe schematy leczenia stosowane u dorosłych pacjentów

Schemat	Folinian wapnia	5-Fluorouracyl
Tygodniowy	20 mg/m ² p.c. szybkie wstrzyknięcie dożylnie (bolus) lub 200–500 mg/m ² p.c. w 2-godz. wlewie	500 mg/m ² p.c.(bolus) w trakcie (w środku) lub pod koniec infuzji LV
Miesięczny	20 mg/m ² p.c. szybkie wstrzyknięcie dożylnie (bolus) lub 200–500 mg/m ² p.c. w 2-godz. wlewie	425 lub 370 mg/m ² p.c. (bolus) natychmiast po podaniu folinianu wapnia, przez 5 kolejnych dni
Dwutygodniowy ^a	200 mg/m ² p.c. w 2-godz. infuzji dożylniej	200 mg/m ² p.c. szybkie wstrzyknięcie dożylnie (bolus) i 600 mg/m ² p.c. w 22-godz. wlewie przez 2 kolejne dni, co 2 tyg.

a) W zależności od stanu pacjenta, reakcji klinicznej na leczenie i nasilenia reakcji toksycznych może być konieczna zmiana dawki 5-FU i odstępów pomiędzy dawkami.
p.c. – powierzchnia ciała

LV przeznaczony jest do podawania dożylnego (wstrzyknięcie, wlew) i domięśniowego (wstrzyknięcie). Ze względu na stężenie jonów wapniowych w roztworze, LV nie należy podawać szybciej niż 160 mg na minutę. [118–120]

W przypadku wlewu dożylnego przed użyciem leku, LV należy rozcieńczyć 5% roztworem glukozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu. [118–120]

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na kwas folinowy (folinian wapnia, folinian sodu) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku. Niedokrwistość złośliwa i inne rodzaje niedokrwistości wywołane niedoborem witaminy B12 (ponieważ LV może zmniejszać zmiany hematologiczne, ale jednocześnie może nasilać istniejące zmiany neurologiczne). Jednoczesne zastosowanie LV z metotreksatem (lub 5-FU) podczas ciąży i laktacji. [117–120]

Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa LV zależy od zastosowanego schematu leczenia z 5-FU w związku z nasileniem toksyczności wywołanej przez 5-FU. U pacjentów otrzymujących jednocześnie LV i 5-FU najczęstszymi działaniami ograniczającymi dawkę są zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i biegunka. Szczegółowo działania niepożądane związane ze stosowaniem LV w terapii skojarzonej z 5-FU przedstawiono poniżej (Tabela 25). [117–120]

Tabela 25.

Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem LV w skojarzeniu z 5-FU [117–120]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Niewydolność szp ku kostnego (również przypadki śmiertelne), stany zapalne śluzówek (m.in. zapalenie jamy ustnej i warg), zgon w wyniku zapalenia błon śluzowych, nudności ^a , wymioty ^a , biegunka o wyższym stopniu toksyczności ^b oraz odwodnienie ^b wymagające leczenia szpitalnego lub mogące prowadzić do zgonu.	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa.

a) Zdarzenia niepożądane dla miesięcznego schematu stosowania.

b) Zdarzenia niepożądane dla tygodniowego schematu stosowania.

Status rejestracyjny

Folinian wapnia (produkt leczniczy Calciumfolinat-Ebewe®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG dnia 27 marca 1995 roku, które zostało przedłużone 25 sierpnia 2010 roku. [117]

Status refundacyjny w Polsce

Z aktualnie zarejestrowanych produktów leczniczych zawierających folinian wapnia w przedmiotowym wskazaniu, całkowitą refundacją w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii objęte są Leucovorin Ca Teva, oraz Calciumfolinat-Ebewe, produkty znajdują się również w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę. [110]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 26.

Preparaty folinianu wapnia (leukoworyny) dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [112]

Preparat	Wytwórca
Leucovorin Ca Teva	Medicproduct a.s, Teva Operations Poland Sp. zo.o.,
Calciumfolinat-Ebewe	Ebewe Pharma Ges m.b.H. Nfg. KG, Salutas Pharma GmbH, Lek Pharmaceuticals d.d.
Calcium Folate Kabi	Fresenius Kabi Austria GmbH
Calcium folinate Sandoz	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG

6.2.3. Irynotekan

Grupa farmakoterapeutyczna

Inne leki przeciwnowotworowe/Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące: Leki cytostatyczne, inhibitor topoizomerazy I (Kod ATC: L 01 XX 19). [121, 122]

Mechanizm działania

Irynotekan działa jako specyficzny inhibitor topoizomerazy I DNA. W większości tkanek irynotekan jest metabolizowany przez karboksyloesterazę do SN-38, związku, który wykazuje większą aktywność niż irynotekan w stosunku do oczyszczonej topoizomerazy typu I i większą cytotoksyczność niż irynotekan w stosunku do kilku linii komórkowych nowotworów mysich i ludzkich. Inhibicja topoizomerazy I DNA przez irynotekan lub SN-38 (aktywny metabolit irynotekanu) prowadzi do powstawania jednoniciowych odcinków DNA, które blokują widełki replikacyjne DNA oraz są odpowiedzialne za cytotoksyczne właściwości leku. Działanie cytotoksyczne irynotekanu i SN-38 jest zależne od czasu i swoiste dla fazy S. [121, 122]

Postać farmaceutyczna

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty, bledożółty roztwór bez widocznych cząstek, o wartości pH w zakresie od 3,0 do 3,8 i osmolalności od 270 do 330 mOsmol/kg. [121, 122]

Koncentrat zawiera 20 mg/ml irynotekanu chlorowodoru trójwodnego, co odpowiada 17,33 mg/ml irynotekanu:

- 2 ml fiolka zawiera 40 mg irynotekanu chlorowodoru trójwodnego (40 mg/2 ml),
- 5 ml fiolka zawiera 100 mg irynotekanu chlorowodoru trójwodnego (100 mg/5 ml),
- 15 ml fiolka zawiera 300 mg irynotekanu chlorowodoru trójwodnego (300 mg/15 ml),
- 25 ml fiolka zawiera 500 mg irynotekanu chlorowodoru trójwodnego (500 mg/25 ml). [121, 121, 122]

Wskazania do stosowania

Irynotekan jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (okrężnicy i odbytu):

- w skojarzeniu z 5-FU i kwasem folinowym u pacjentów, którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii z powodu zaawansowanej postaci choroby,
- w monoterapii u pacjentów, u których nie powiodło się leczenie schematem opartym na 5-FU,
- w skojarzeniu z CET w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego (okrężnicy i odbytnicy) z przerzutami, wykazującego ekspresję EGFR i bez mutacji genu KRAS/z genem KRAS typu dzikiego (ang. *wild-type*), którzy nie byli wcześniej leczeni z powodu choroby przerzutowej lub po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego z zastosowaniem irynotekanu,
- w skojarzeniu z 5-FU, kwasem folinowym oraz BEV jako leku I rzutu w leczeniu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.
- w skojarzeniu z kampecytabiną i BEV (lub bez niego) jako lek I rzutu w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. [121, 122]

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka irynotekanu w przypadku monoterapii (u pacjentów wcześniej leczonych) wynosi 350 mg/m² p.c, podawana raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym trwającym 30–90 minut. [121, 122]

W terapii skojarzonej (u pacjentów wcześniej nieleczonych) z 5-FU i kwasem folinowym zalecana dawka wynosi 180 mg/m², podawana raz na 2 tygodnie we wlewie dożylnym trwającym 30–90 min., po którym podaje się we wlewie dożylnym kwas folinowy i 5-FU (kwas folinowy należy podać bezpośrednio po podaniu irynotekanu, a 5-FU bezpośrednio po podaniu kwasu folinowego). [121, 122]

W terapii skojarzonej z CET zwykle stosuje się taką samą dawkę irynotekanu, jak w ostatnim cyklu poprzedzającego schematu leczenia zawierającego irynotekan. Irynotekan nie może być podawany wcześniej niż 1 godzinę po zakończeniu wlewu CET. [121, 122]

- Roztwór do infuzji należy podawać do żyły obwodowej lub głównej. [121, 122]

Przeciwwskazania

Przewlekłe choroby zapalne jelit i/lub niedrożność jelita grubego, nadwrażliwość na irynotekan lub którąkolwiek substancję pomocniczą, laktacja, stężenie bilirubiny w surowicy 3 razy większe od górnej granicy normy, ciężkie zaburzenie czynności szpiku, stan sprawności wg klasyfikacji WHO >2, jednoczesne stosowanie preparatów dziurawca zwyczajnego. [121, 122]

Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane podczas terapii irynotekaniem zestawiono poniżej (Tabela 27). [121, 122]

Tabela 27.

Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem irynotekanu w monoterapii lub terapii skojarzonej [121, 122]

Schemat	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Irynotekan w monoterapii	Neutropenia, niedokrwistość, zespół cholinergiczny, biegunka, wymioty, nudności, zmniejszenie apetytu, ból brzucha, łysienie (odwracalne), zapalenie błony śluzowej, gorączka, astenia/osłabienie	Zakażenie, małopłytkowość, gorączka neutropeniczna, zaparcia, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększona aktywność transaminaz (AlAT i AspAT), zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej
Irynotekan + 5-FU/FA	Małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, zmniejszenie apetytu, zespół cholinergiczny, biegunka, wymioty, nudności, łysienie (odwracalne), zapalenie błony śluzowej, astenia, zwiększona aktywność transaminaz (AlAT i AspAT), zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej	Zakażenie, gorączka neutropeniczna, ból brzucha, zaparcia, gorączka
Irynotekan + CET	Dodatkowo opisywane działania niepożądane takie jak dla CET	
Irynotekan + kapecytabina	Zakrzepica i/lub zator oraz AE obserwowane przy monoterapii kapecytabiną	Reakcje nadwrażliwości, niedokrwienie i/lub zawał mięśnia sercowego, neutropenia z gorączką oraz AE obserwowane przy monoterapii kapecytabiną
Irynotekan + kapecytabina + BEV	x	Neutropenia, zakrzepica i/lub zator, nadciśnienie tętnicze, niedokrwienie i/lub zawał mięśnia sercowego.
AE obserwowane przy monoterapii kapecytabiną oraz BEV		

a) 180 mg/m² p.c. w schemacie co 2 tyg.

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Campto® (podmiot odpowiedzialny Pfizer Europe MA EEIG/Pfizer Enterprises SARL) otrzymał pozwolenie Komisji Europejskiej na dopuszczenie do obrotu na terytorium Polski dnia 4 lutego 1998 roku, które zostało przedłużone 11 lipca 2013 roku. [121]

Status refundacyjny w Polsce

Z aktualnie zarejestrowanych produktów leczniczych irynotekanu w przedmiotowym wskazaniu całkowitą refundacją w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii objęte są: Campto, Irinotecan Accord, Irinotecan-Ebewe, Irinotecan medac oraz Irinotecan Fresenius. [110]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Preparaty dostępne w Polsce wraz z wytwórcami przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 28). [112]

Tabela 28.

Preparaty irynotekanu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [112]

Preparat	Wytwórca
Campto	Aventis Pharma Dagenham, Pfizer Service Company BVBA, Actavis Italy S.p.A.
Irinotecan Accord	Wessling Hungary Kft., Accord Healthcare Limited
Irinotecan-Ebewe	Ebewe Pharma Ges. m.b.H Nfg. KG

Preparat	Wytwórca
Irinotecan medac	Medac Gesellschaft fuer klinische Specialpraeparate mbH
Irinotecan Fresenius	Astron Healthcare Limited, Cemelog BRS Ltd.
Irinotecan Kabi	Fresenius Kabi Oncology Plc., Cemelog BRS Ltd.
Irinotecan Hospira	Hospira Enterprises B.V., Hospira UK Limited
Irinotecan CSC	GP Pharma, S.A.
Irinotecan Fair-Med	Mibe GmbH Arzneimittel, Thymoorgan Pharmazie GmbH
Irinotecan Seacross	Select Pharma Laboratories Limited, Select Bio Laboratories Limited, GP Pharma, S.A.
Onivyde	Baxter AG

6.2.4. Kapecytabina

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi pirymidyn (Kod ATC: L 01 BC 06). [127–133]

Mechanizm działania

Kapecytabina to pozbawiony cytotoksyczności karbaminian fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznego 5-FU. Kapecytabina aktywowana jest w kilku reakcjach enzymatycznych, jednak za ostateczną konwersję do 5-FU odpowiada fosforylaza tymidynowa, która jest obecna w tkankach guza, a w mniejszym stężeniu również w prawidłowych tkankach. [127–133]

- Metabolizm 5-FU w szlaku anabolicznym prowadzi do blokady metylacji kwasu deoksyurydylowego w kwas tymidylowy, co powoduje wpływ na syntezę kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Inkorporacja 5-FU prowadzi także do zahamowania syntezy RNA i białek. Ze względu na zasadnicze znaczenie DNA i RNA dla podziału i wzrostu komórki, spowodowany przez 5-FU niedobór tymidyny może prowadzić do zaburzeń wzrostu i śmierci komórki. Skutki zaburzeń syntezy DNA i RNA są największe w komórkach szybko dzielących się, które szybko metabolizują 5-FU. [127–133]

Postać farmaceutyczna

- Tabletki powlekane, w następujących dawkach:
- 150 mg, tabletki powlekane (kapsułki) jasnobrzoskwiniowe/różowe, podłużne/owalne, dwustronnie wypukłe, o wymiarach 11,4 mm x 5,3 mm, z oznaczeniem „150” wytłoczonym po jednej stronie, bez oznaczenia po drugiej stronie,
- 300 mg, tabletki powlekane białe lub prawie białe, podłużne, dwustronnie wypukłe, o wymiarach 14,6 mm x 6,7 mm, z oznaczeniem „300” wytłoczonym po jednej stronie, bez oznaczenia po drugiej stronie,

- 500 mg, tabletki powlekane (kapsułki) brzoskwińowe/różowe, podłużne/owalne, dwustronnie wypukłe, o wymiarach 15,9 mm x 8,4 mm, z oznaczeniem „500” wytłoczonym po jednej stronie, bez oznaczenia po drugiej stronie. [127–133]

Wskazania do stosowania

Kapecytabina wskazana jest w:

- leczeniu uzupełniającym po leczeniu chirurgicznym raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukes'a),
- leczeniu chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami,
- leczeniu pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny,
- skojarzeniu z docetakselem u pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego, przebyte leczenie powinno zawierać antracykliny,
- w monoterapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane. [127–133]

Dawkowanie i sposób podawania

W przypadku monoterapii zalecana dawka początkowa w leczeniu uzupełniającym chorych na raka okrężnicy oraz w leczeniu chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami wynosi 1 250 mg/m² p.c., podawane 2 razy na dobę (rano i wieczorem, całkowita dawka dobową wynosi 2 500 mg/m² p.c.) przez 14 dni, a następnie 7-dniowa przerwa. Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III powinno być prowadzone przez okres 6 miesięcy. [127–133]

W leczeniu skojarzonym zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 800–1000 mg/m² p.c., przy podawaniu dwa razy na dobę przez 14 dni z następującą 7-dniową przerwą lub do 625 mg/m² p.c. dwa razy na dobę przy podawaniu bez przerwy. W leczeniu skojarzonym z irynotekaniem zalecana początkowa dawka kapecytabiny wynosi 800 mg/m² p.c. podawana 2 razy na dobę przez 14 dni z następującą po tym 7 dniową przerwą, a dawka irynotekanu wynosi 200 mg/m² p.c. w 1. dniu. Dołączenie BEV do schematu leczenia skojarzonego nie powoduje konieczności zmiany dawki początkowej kapecytabiny. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiną i cisplatyną przed podaniem cisplatyny należy zastosować wstępnie leczenie utrzymujące właściwe nawodnienie oraz przeciwwymiotne, a u pacjentów, którzy otrzymują kapecytabinę w skojarzeniu z oksaliplatyną zaleca się stosowanie leków przeciwwymiotnych w premedykacji. Czas trwania leczenia uzupełniającego u chorych na raka okrężnicy w stadium III powinien wynosić 6 miesięcy. [127–133]

Kapecytabinę podaje się doustnie, należy ją połykać popijając wodą w ciągu 30 min. po posiłku. [127–133]

Przeciwwskazania

Ciężkie i niespodziewane działania niepożądane po zastosowaniu fluoropirymidyny w wywiadzie, nadwrażliwość na kapecytabinę, fluorouracyl lub którąkolwiek substancję pomocniczą, stwierdzony całkowity brak aktywności dehydrogenazy pirymidynowej (DPD), ciąża i karmienie piersią, ciężka leukopenia, neutropenia i trombocytopenia, ciężkie zaburzenia czynności wątroby/niewydolność wątroby, ciężkie zaburzenia czynności nerek/niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min.), leczenie sorywudyną lub jej analogami, np. brywudyną. W przypadku przeciwwskazań do stosowania produktów leczniczych wykorzystywanych w skojarzeniu z kapecytabiną takiego produktu leczniczego nie należy stosować. [127–133]

Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane podczas terapii kapecytabiną zestawiono poniżej (Tabela 29). [127–133]

Tabela 29.

Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem kapecytabiny w monoterapii lub w terapii skojarzonej [127–133]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Kapecytabina w monoterapii	
Jadłowstręt, biegunka, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej, bóle brzucha, zespół rękostopa/zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej, zmęczenie, astenia	Zakażenia wirusem opryszczki, zapalenia nosogardła, zakażenia dolnych dróg oddechowych, neutropenia, niedokrwistość, odwodnienie, zmniejszenie masy ciała, bezsenność, depresja, bóle głowy, letarg, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, zwiększone łzawienie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, zakrzepowe zapalenie żył, duszność, krwawienie z nosa, kaszel, płynotok/wodnisty wyciek z nosa, krwawienie z przewodu pokarmowego, zaparcia, bóle w górnej części brzucha, objawy dyspeptyczne, wzdęcia, suchość w ustach, luźne stolce, hiperbilirubinemia, odchylenia wyn ków testów wątrobowych, wysypka, łysienie, rumień, suchość skóry, świąd, hiperpigmentacja skóry, wysypka plamista, łuszczenie skóry, zapalenie skóry, zaburzenia pigmentacji, zmiany w obrębie paznokci, bóle kończyn, bóle pleców, bóle stawów, gorączka, obrzęk obwodowy, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej.
Kapecytabina w terapii skojarzonej^{a, b}	
Neutropenia ^c , leukopenia ^c , niedokrwistość ^c , gorączka neutropeniczna ^c , małopłytkowość, zmniejszenie łaknienia, parestezje i zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa, nieprawidłowe odczuwanie smaku, bóle głowy, nadmierne łzawienie, obrzęki kończyn dolnych, nadciśnienie tętnicze ^c , zatorowość i zakrzepica, ból gardła, zaburzenia czucia w obrębie gardła, zaparcia, niestrawność, łysienie, zaburzenia dotyczące paznokci, bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, gorączka, osłabienie, senność ^c , nietolerancja temperatur	Pólpasiec, zakażenie układu moczowego, kandydoza jamy ustnej, zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa, grypa, zakażenie ^c , opryszczka wargowa, depresja szpiku kostnego, gorączka neutropeniczna ^c , nadwrażliwość, hipokalemia, hiponatremia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hiperglucemia, zaburzenia snu, niepokój, neurotoksyczność, drżenia, nerwoból, reakcje nadwrażliwości, niedoczulica, zaburzenia widzenia, zespół suchego oka, ból oka, zaburzenia widzenia, nieostre widzenie, szумы uszne, niedosłuch, migotanie przedsionków, niedokrwienie/zawał serca, uderzenia gorąca, hipotonia, przełom nadciśnieniowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, zapalenie żyły, uderzenia gorąca, hipotonia, przełom nadciśnieniowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, zapalenie żyły, czkawka, ból gardła i krtani, dysfonia, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie żołądka, powiększenie obwodu brzucha, choroba refleksowa żołądkowo-przelykowa, ból w jamie ustnej, zaburzenia połykania, krwawienie z odbytnicy, bóle w podbrzuszu, pieczenie w jamie ustnej, zaburzenia czucia w okolicy ust, niedoczulica okolicy ust, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaburzenia czynności wątroby, nadmierna potliwość, wysypka rumieniowa, pokrzywka, poty nocne, ból szczęki, skurcze mięśni, szczękościsk, osłabienie mięśni, krwimocz, białkomocz, spadek klirensu nerkowego kreatyniny, bolesne oddawanie moczu (dyzuria), zapalenie błony śluzowej, bóle kończyn, ból, dreszcze, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, gorączka ^c , reakcja związana z podaniem wlewu, reakcja w miejscu podania wlewu, ból w miejscu iniekcji, stłuczenia.

a) W skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach.

b) Działania niepożądane zaobserwowane u pacjentów leczonych kapecytabiną przedstawione wtedy, gdy wystąpiły one dodatkowo w stosunku do działań niepożądanych odnotowanych podczas monoterapii kapecytabiną lub gdy występowały w grupie wyższej częstości w porównaniu z kapecytabiną w monoterapii.

c) Zdarzenie niepożądane stopnia 3.–4.

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Xeloda® (podmiot odpowiedzialny Roche Registration Ltd.) otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej dnia 2 lutego 2001 roku, które zostało przedłużone dnia 2 lutego 2006 roku. [127]

Status refundacyjny

Spośród aktualnie zarejestrowanych produktów leczniczych zawierających kapecytabinę w przedmiotowym wskazaniu, całkowitą refundacją w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii objęte są produkty Capecitabine Accord, Capecitabine Actavis, Capecitabine Glenmark, Ecansya, Symloda, Vopecidex oraz Xeloda®. [110]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 30.
Preparaty kapecytabiny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [112]

Preparat	Wytwórca
Capecitabine Accord	Pharmacare Premium Ltd., Accord Healthcare Limited
Capecitabine Actavis	Actavis Nordic S/A
Capecitabine Glenmark	Astron Healthcare Limited, Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Pharmacare Premium Ltd.
Ecansya	Pharmacare Premium Ltd., Krka, d.d., Novo mesto d.o.o., Accord Healthcare Limited
Symloda	SymPhar Sp. z o.o., Pharmacare Premium Ltd., Delorbis Pharmaceuticals Ltd.
Vopecidex	Accord HealthcareLtd, Pharma Swiss, Pharmacare Premium Ltd
Xeloda	Roche Pharma AG
Capecitabine Adamed	Remedica Ltd, Adamed Sp. z o.o.
Capecitabine Fair-Med	Remedica Ltd
Capecitabine Fresenius Kabi	Fresenius Kabi Oncology Plc., Pharmadox Healthcare Ltd.
Capecitabine Zentiva	Remedica Ltd
Capecitalox	Remedica Ltd
Capelym	Remedica Ltd, Agila Specialties Polska Sp. z o.o.
Coloxet	Astron Healthcare Limited, Pharmacare Premium Ltd.
Xalvobin	Remedica Ltd
Capecitabine medac	Pharmacare Premium Ltd
Capacetabine Teva	Teva Czech Industries s.r.o., Pharmachemie B.V., Merckle GmbH, Teva Operations Poland Sp. z o.o.

6.2.5. Oksaliplatyna

Grupa farmakoterapeutyczna

Pozostałe leki przeciwnowotworowe, pochodne platyny. (Kod ATC: L 01 XA 03). [123–126]

Postać farmaceutyczna

Oksaliplatyna występuje w następujących postaciach farmaceutycznych:

- koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,
- proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji to klarowny, przezroczysty, bezbarwny lub prawie bezbarwny roztwór, nie zawierający widocznych cząsteczek, którego odczyn pH mieści się w przedziale od 3,5 do 6,5, a osmolarność w przedziale od 125 mOsm/l do 175 mOsm/l. 1 ml, 10 ml, 20 ml oraz 40 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera odpowiednio 5 mg, 50 mg, 100 mg oraz 200 mg oksaliplatyny. [124–126]

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji to biały lub białawy proszek. Jedna fiolka zawiera 50 mg, 100 mg lub 150 mg oksaliplatyny (1 ml odtworzonego stężonego roztworu do infuzji zawiera 5 mg oksaliplatyny):

- fiolka 50 mg: każda fiolka zawiera 50 mg oksaliplatyny do odtworzenia w 10 ml rozpuszczalnika,
- fiolka 100 mg: każda fiolka zawiera 100 mg oksaliplatyny do odtworzenia w 20 ml rozpuszczalnika,
- fiolka 150 mg: każda fiolka zawiera 150 mg oksaliplatyny do odtworzenia w 30 ml rozpuszczalnika. [123]

Mechanizm działania

Mechanizm działania oksaliplatyny nie jest dokładnie poznany, ale badania wskazują, że w wyniku jej biotransformacji powstają pochodne uwodnione, które oddziałują z DNA, tworząc wewnątrz- i między łańcuchowe wiązania krzyżowe co prowadzi do przerwania syntezy DNA i skutkuje działaniem cytotoksycznym i przeciwnowotworowym. [123–126]

Wskazania do stosowania

Oksaliplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym jest wskazana do stosowania w:

- leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy stopnia III (grupa C w klasyfikacji Dukes'a) po całkowitej resekcji guza pierwotnego,
- w leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami. [123–126]

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka oksaliplatin w leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami wynosi 85 mg/m² p.c. dożylnie, co dwa tygodnie do czasu progresji choroby lub nietolerowanej przez pacjenta toksyczności. [123–126]

Zalecana dawka oksaliplatin w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy wynosi 85 mg/m² p.c. dożylnie, co dwa tygodnie przez 12 cykli (6 miesięcy). [123–126]

Oksaliplatinę stosuje się we wlewie dożylnym trwającym od 2 do 6 godzin. Do przygotowania roztworu wykorzystuje się 5-procentowy roztwór glukozy o objętości od 250 ml do 500 ml, do uzyskania stężenia w zakresie od 0,2 mg/ml do 0,7 mg/ml. Oksaliplatinę należy zawsze podawać przed fluoropirymidynami. [123–126]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na oksaliplatinę w wywiadzie; okres karmienia piersią; zahamowana czynność szpiku kostnego przed pierwszym cyklem leczenia wykazana na podstawie wyjściowej liczby neutrofilów <2 x 10⁹/l i/lub liczby płytek krwi <100 x 10⁹/l, obwodowa neuropatia czuciowa z zaburzeniem czynnościowym występująca przed pierwszym cyklem leczenia; ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min). [123–126]

Działania niepożądane

Najczęściej odnotowywanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania oksaliplatin w połączeniu z 5-fluorouracylem / kwasem folinowym były:

- zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych),
- zaburzenia hematologiczne (neutropenia, małopłytkowość),
- zaburzenia ze strony układu nerwowego (obwodowa neuropatia czuciowa – ostra i nasilająca się przy podawaniu kolejnych dawek),
- ogólnie działania niepożądane występowały częściej i były bardziej nasilone podczas stosowania oksaliplatin w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i z kwasem folinowym niż podczas stosowania jedynie 5-fluorouracylu / kwasu folinowego.

Szczegółowe informacje o bardzo częstych i częstych działaniach niepożądanych oksaliplatin w połączeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym przedstawione zostały poniżej (Tabela 31). [123–126]

Tabela 31.

Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem oksaliplatyny w połączeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym lub w skojarzeniu z chemioterapią [123–126]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie masy ciała (w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy), niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, limfopenia, obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku, ból głowy, duszność, kaszel, krwawienie z nosa, nudności, biegunka, wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błon śluzowych, ból brzucha, zaparcie, choroby skóry/zaburzenia skóry, łysienie, ból pleców, jadłowstręt/anoreksja/brak łaknienia, nieprawidłowe stężenie glukozy we krwi (zaburzenia glikemii), hipokaliemia, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi (zaburzenia natriemii), zakażenie, zmęczenie/uczucie zmęczenia, gorączka ^b , osłabienie, ból, reakcja w miejscu wstrzyknięcia ^c , dreszcze, alergja/ reakcje alergiczne ^a	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie masy ciała (w leczeniu raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami), gorączka neutropeniczna, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zapalenie nerwów ruchowych, odczyn oponowy, zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia, czkawka, zator tętnicy płucnej, niestrawność, refluks żołądkowo-przełykowy, krwotok z żołądka i jelit, krwotok z odbytnicy, krwimocz, bolesne i utrudnione oddawanie moczu, zaburzenia częstości oddawania moczu, złuszczenie skóry (np. zespół dłoniowo-podeszwy), wysypka z rumieniem, wysypka, nasilone pocenie się, zmiany w obrębie paznokci, ból stawów, ból kości, odwodnienie, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie/zakażenie górnych dróg oddechowych, posocznica z neutropenią, krwotok, nagle zaczerwienienie twarzy, zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, depresja, bezsenność.

a) Bardzo częste alergje/reakcje alergiczne występujące głównie w trakcie infuzji, czasami śmiertelne. Częste reakcje alergiczne takie jak wysypka skórna (w szczególności pokrzywka), zapalenie spojówek, zapalenie błony śluzowej nosa. Częste reakcje anafilaktyczne, w tym skurcz oskrzeli, uczucie bólu w klatce piersiowej, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie i wstrząs anafilaktyczny.

b) Bardzo często gorączka, dreszcze (drżenia), będące wynikiem zakażenia (z neutropenią lub bez) lub ewentualnie mechanizmu odpornościowego.

c) Zgłaszano reakcje w miejscu podania, w tym bólu miejscowego, zaczerwienienia, obrzęku i zakrzepicy. Wynacznienie może również prowadzić do miejscowego bólu i zapalenia, które może być ciężkie i prowadzić do powikłań, w tym martwicy, szczególnie po podaniu oksaliplatyny w postaci wlewu dożylnego do żyły obwodowej.

Status rejestracyjny

Oksaliplatyna została dopuszczona do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG dnia 17 stycznia 2007 roku (produkt leczniczy Oxaliplatin-Ebewe), które zostało przedłużone 8 lipca 2013 roku. [123]

Status refundacyjny w Polsce

Z aktualnie zarejestrowanych produktów leczniczych zawierających oksaliplatynę w przedmiotowym wskazaniu refundacją w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii objęte są Oxaliplatin Kabi, Oxaliplatin Teva, Oxaliplatinum Accord. [110]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 32.

Preparaty oksaliplatyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [112]

Preparat	Wytwórca
Oxaliplatin Kabi	Fresenius Kabi Oncology Plc.
Oxaliplatin Teva	Pharmachemie B.V., TEVA Pharmaceutical, Works Private Limited Company, Teva Operations Poland Sp. z o.o.
Oxaliplatinum Accord	Astron Healthcare Limited
Oksaliplatyna medac	AqVida GmbH, Medac Gesellschaft fuer klinische Spezialpraeparate mbH
Oxaliplatin CSC	GP Pharma, S.A.
Oxaliplatin-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG Salutas Pharma GmbH
Oxaliplatin Hospira	Mayne Pharma Plc.
Platox 5 mg/ml proszek do sporządzania roztworu do infuzji	Hospira UK Limited

7. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA

7.1. Cel wstępnej analizy klinicznej

W ramach niniejszej wstępnej analizy klinicznej zdefiniowano następujące cele:

1. Identyfikacja badań randomizowanych dla PMAB + FOLFOX w I linii mCRC.
2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa potencjalnych komparatorów dla terapii I linii w mCRC:
 - schemat FOLFOX,
 - schemat FOLFIRI,
 - schemat XELOX (CAPOX).

7.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej

7.2.1. Panitumumab

Na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych **zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne dla porównania PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 w terapii I linii mCRC (PRIME)**, przeprowadzone na 1183 pacjentach zrandomizowanych do dwóch grup (PMAB + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4), gdzie następnie w obrębie obu grup dokonano podziału pacjentów w zależności od statusu genu KRAS. [36] Dokonano także analiz dla subpopulacji pacjentów bez mutacji RAS oraz bez mutacji w RAS i BRAF.

Nie odnaleziono badań RCT obejmujących PMAB dodany do innych niż FOLFOX-4 schematów chemioterapii w porównaniu z samą chemioterapią w terapii I linii mCRC.

7.2.2. Potencjalne komparatory

W 2011 roku NICE opublikował przegląd systematyczny, którego celem było odnalezienie i opracowanie dowodów na kliniczną skuteczność schematów terapeutycznych opartych na irynotekanie i oksaliplatynie w leczeniu zaawansowanego i przerzutującego raka jelita grubego. [162] Uwzględniono w nim cztery schematy standardowej chemioterapii (FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, XELIRI), których skuteczności i bezpieczeństwo porównano między sobą w sposób pośredni za pomocą MTC (*Mixed Treatment Comparison*). [107] Do przeprowadzenia tego porównania poszukiwano badań randomizowanych, w których raportowano odpowiedź na leczenie, przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite dla przynajmniej jednego schematu leczenia stosowanego w pierwszej lub w drugiej linii. [162]

W celu odnalezienia właściwych publikacji przeszukano systematycznie m.in.: The Cochrane Library, Medline and Premedline, Excerpta Medica (Embase), Cumulative Index to Nursing and Allied Health

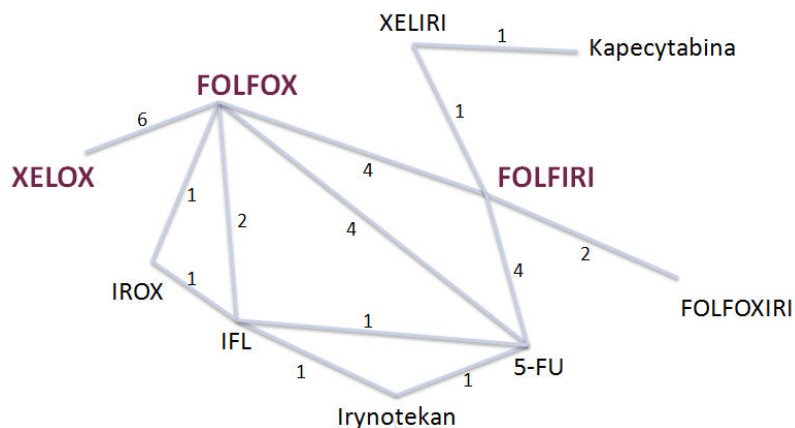
Literature (Cinahl) i Biomed Central. [107] Pierwsze kompleksowe wyszukiwanie zostało wykonane w marcu 2010 roku, natomiast aktualizację przeprowadzono 25 lutego 2011 roku. [162] W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz danych i eliminacji duplikatów odnaleziono łącznie 1322 pozycje bibliograficzne (przeszukanie przeprowadzone w 2010 roku). Dodatkowo w wyniku przeszukania celem uaktualnienia w 2011 r. odnaleziono 168 pozycji. [162] W wyniku analizy pełnych tekstów zidentyfikowane zostały 23 badania spełniające kryteria włączenia, dotyczące leczenia pacjentów z mCRC w pierwszej linii, które zostały następnie włączone do analizy metodą MTC.

Wszystkie włączone do analizy badania zaprojektowane zostały jako randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych lub w przypadku 3 prac jako badania skrzyżowane (*cross-over*). Włączone badania charakteryzowały się wysoką jakością w zdecydowanej większości aspektów. W większości przypadków randomizacja była prawidłowa, a tylko w niewielkiej liczbie badań nie podano informacji o sposobie jej przeprowadzenia. Charakterystyki wyjściowe grup pacjentów w poszczególnych badaniach były porównywalne, co wynikało głównie z przeprowadzenia stratyfikacji dla kluczowych czynników rokowniczych. We wszystkich badaniach ukrycie kodu alokacji było niejasne. Pacjenci w poszczególnych grupach otrzymywali różne schematy chemioterapii, jednakże w żadnym z badań nie zastosowano zaślepienia. W większości badań utratę pacjentów z badania raportowano w sposób niejasny, podając medianę liczby cykli w poszczególnych ramionach. [162]

7.2.2.1. Wyniki porównania pośredniego metodą MTC

Porównanie pośrednie metodą MTC w I linii leczenia zaawansowanego i przerzutującego raka jelita grubego przeprowadzono w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie oraz przeżycia wolnego od progresji. Do analizy MTC włączono 23 badania RCT, które umożliwiły stworzenie schematu porównania poszczególnych chemioterapii (Rysunek 7). Linia pomiędzy dwoma schematami leczenia obrazuje bezpośrednie porównanie w badaniu randomizowanym, numery z kolei reprezentują liczbę dostępnych badań w obrębie danego porównania.

Rysunek 7.
Schemat porównań bezpośrednich w badaniach włączonych do analizy w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (ORR) i PFS [107]



Schemat FOLFOX został wybrany jako grupa referencyjna dla pozostałych schematów w związku z największą dostępnością badań. W wyniku analizy MTC uzyskano względne wartości odpowiedzi na leczenie oraz czasów wolnych od progresji, które przedstawione zostały w odrębnej tabeli (Tabela 33). [107]

Rezultaty analizy MTC wskazują, że największą korzyść osiągnęli pacjenci stosujący schemat FOLFOX, zarówno pod względem szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie, jak i czasu wolnego od progresji (Tabela 33). Ponadto oszacowano, że schemat FOLFOX ma największe prawdopodobieństwo bycia najbardziej skutecznym spośród czterech analizowanych schematów stosowanych w I linii terapii mCRC zarówno pod względem PFS jak i odpowiedzi na leczenie (Tabela 33). [107]

Tabela 33.
Wyniki porównania pośredniego MTC schematu FOLFOX z pozostałymi schematami standardowej chemioterapii w I linii leczenia mCRC [107]

Schemat	Odpowiedź na leczenie		PFS	
	OR [95%CI]	Prawdopodobieństwo bycia najlepszym	HR [95%CI]	Prawdopodobieństwo bycia najlepszym
FOLFOX (grupa referencyjna)	1	0,63	1	0,66
FOLFIRI	0,74 [0,61; 0,91]	0,00	1,09 [0,94; 1,26]	0,10
XELOX	0,79 [0,63; 0,98]	0,01	1,07 [0,92; 1,25]	0,15
XELIRI	0,80 [0,23; 2,89]	0,36	1,43 [0,82; 2,48]	0,09

OR<1 oznacza przewagę grupy referencyjnej; HR>1 oznacza przewagę grupy referencyjnej

8. ANALIZA KOSZTÓW

8.1. Dawkowanie

Dawkowanie leków stosowanych w terapii mCRC określono na podstawie aktualnych wytycznych PTOK. [51] Szczegółowe zestawienie możliwych schematów dawkowania poszczególnych opcji terapeutycznych zawiera Tabela 34.

Tabela 34.
Wybrane schematy chemioterapii w leczeniu mCRC (wytyczne PTOK) [51]

Schemat	Lek	Dawka	Częstość podawania
FOLFOX-4	Oksaliplatyna	85 mg/m ² podawane we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, jednocześnie z folinianem (dzień 1.)	14 dni
	Folinian wapniowy	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1. i 2.)	
	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> w bolusie (dzień 1. i 2.)	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1. i 2.)	
FOLFIRI	Irynotekan	180 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 30–90 min (dzień 1.)	14 dni
	Folinian wapniowy	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h (dzień 1. i 2.)	
	Fluorouracyl	400 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1. i 2.)	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h (dzień 1. i 2.)	
CAPOX (XELOX)	Kapecytabina	850–1000 mg/m ² <i>p.o.</i> 2x dziennie (1–14 dni)	21 dni
	Oksaliplatyna	130 mg/m ² <i>i.v.</i> (dzień 1.)	

8.2. Ceny leków

Ceny leków refundowanych ustalono w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia obowiązujące od 1 maja 2017 roku (Tabela 35). [110] Wszystkie składowe ocenianych schematów standardowej chemioterapii dostępne są w ramach katalogu C. „Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym” w szerokim zakresie wskazań, w tym mCRC bez względu na linię leczenia. Natomiast PMAB dostępny jest w ramach programu lekowego. [110, 163]

Tabela 35.
Ceny leków refundowanych stosowanych w ramach chemioterapii mCRC [110]

Produkt leczniczy	Opakowanie	Odpłatność	Cena hurtowa brutto [zł]		Wysokość limitu finansowania [zł]		Udział DDD ^b	Źródło danych
			op.	szt.	op.	szt.		
Oksaliplatyna								
OXALIPLATIN KABI, koncentrat	5 mg/ml (1 fiol. 10 ml)	bezpłatnie	34,02	34,02	34,02	34,02	3,20%	WLR C

Produkt leczniczy	Opakowanie	Odpłatność	Cena hurtowa brutto [zł]		Wysokość limitu finansowania [zł]		Udział DDD ^b	Źródło danych
			op.	szt.	op.	szt.		
OXALIPLATIN KABI, koncentrat	5 mg/ml (1 fiol. 20 ml)	bezpłatnie	68,04	68,04	68,04	68,04	11,10%	WLR C
OXALIPLATIN KABI, koncentrat	5 mg/ml (1 fiol. 40 ml)	bezpłatnie	141,75	141,75	141,75	141,75	24,23%	WLR C
Oxaliplatin Teva, koncentrat	5 mg/ml (1 fiol. 10 ml)	bezpłatnie	39,69	39,69	39,69	39,69	3,47%	WLR C
Oxaliplatin Teva, koncentrat	5 mg/ml (1 fiol. 20 ml)	bezpłatnie	73,71	73,71	73,71	73,71	6,17%	WLR C
Oxaliplatin Teva, koncentrat	5 mg/ml (1 fiol. 40 ml)	bezpłatnie	146,29	146,29	146,29	146,29	8,03%	WLR C
Oxaliplatinum Accord, koncentrat	5 mg/ml (1 fiol. 10 ml)	bezpłatnie	39,69	39,69	39,69	39,69	6,39%	WLR C
Oxaliplatinum Accord, koncentrat	5 mg/ml (1 fiol. 20 ml)	bezpłatnie	73,71	73,71	73,71	73,71	21,37%	WLR C
Oxaliplatinum Accord, koncentrat	5 mg/ml (1 fiol. 40 ml)	bezpłatnie	147,42	147,42	147,42	147,42	16,02%	WLR C
Folinian wapniowy								
Calciumfolinat-Ebawe, roztwór	10 mg/ml (1 fiol. 35 ml)	bezpłatnie	51,03	51,03	51,03	51,03	2,17%	WLR C
Calciumfolinat-Ebawe, roztwór	0,01 g/ml (5 amp fiol. 3 ml)	bezpłatnie	28,58	28,58	28,58	28,58	0,21%	WLR C
Calciumfolinat-Ebawe, roztwór	0,01 g/ml (1 fiol. 60 ml)	bezpłatnie	74,84	74,84	74,84	74,84	7,72%	WLR C
Calciumfolinat-Ebawe, roztwór^a	10 mg (5 amp. 10 ml)	bezpłatnie	85,05	85,05	85,05	85,05	2,63%	WLR C
Calciumfolinat-Ebawe, roztwór^a	10 mg (1 fiol. 20 ml)	bezpłatnie	34,24	34,24	34,24	34,24	3,24%	WLR C
Calciumfolinat-Ebawe^a	15 mg (20 kaps.)	bezpłatnie	22,68	1,13	22,68	1,13	0,00%	WLR C
Calciumfolinat-Ebawe, roztwór	0,01 g/ml 1 fiol. 100 ml	bezpłatnie	106,6	106,6	106,6	106,6	12,53%	WLR C
Leucovorin Ca Teva, roztwór	10 mg/ml (1 fiol. 10 ml)	bezpłatnie	21,55	21,55	21,55	21,55	4,63%	WLR C
Leucovorin Ca Teva, roztwór	10 mg/ml (1 fiol. 20 ml)	bezpłatnie	37,42	37,42	37,42	37,42	10,18%	WLR C
Leucovorin Ca Teva, roztwór^a	10 mg/ml (1 fiol. 50 ml)	bezpłatnie	94,12	94,12	94,12	94,12	21,65%	WLR C
Leucovorin Ca Teva, roztwór	10 mg/ml (1 fiol. 100 ml)	bezpłatnie	170,1	170,1	170,1	170,1	35,05%	WLR C
Fluorouracyl								
5 Fluorouracil-Ebawe, roztwór	50 mg/ml (1 fiol. a 100 ml)	bezpłatnie	75,98	75,98	75,98	75,98	23,68%	WLR C
5 Fluorouracil-Ebawe, roztwór	1000 mg (1 fiol. 20 ml)	bezpłatnie	15,3	15,3	15,3	15,3	1,46%	WLR C
Fluorouracil 1000 medac, roztwór	50 mg/ml (1 fiol. 20 ml)	bezpłatnie	15,3	15,3	15,3	15,3	2,15%	WLR C

Produkt leczniczy	Opakowanie	Odpłatność	Cena hurtowa brutto [zł]		Wysokość limitu finansowania [zł]		Udział DDD ^b	Źródło danych
			op.	szt.	op.	szt.		
Fluorouracil 500 medac, roztwór	50 mg/ml (1 fiol. 10 ml)	bezpłatnie	7,94	7,94	7,94	7,94	0,23%	WLR C
Fluorouracil 5000 medac, roztwór	50 mg/ml (1 fiol. 100 ml)	bezpłatnie	76,49	76,49	76,49	76,49	51,08%	WLR C
Fluorouracil Accord, roztwór	50 mg/ml (1 fiol. 5 ml)	bezpłatnie	3,63	3,63	3,63	3,63	0,08%	WLR C
Fluorouracil Accord, roztwór	50 mg/ml (1 fiol. 10 ml)	bezpłatnie	7,26	7,26	7,26	7,26	0,10%	WLR C
Fluorouracil Accord, roztwór	50 mg/ml (1 fiol. 20 ml)	bezpłatnie	14,51	14,51	14,51	14,51	2,55%	WLR C
Fluorouracil Accord, roztwór	50 mg/ml (1 fiol. 100 ml)	bezpłatnie	72,58	72,58	72,58	72,58	18,52%	WLR C
Fluorouracil Accord, roztwór	50 mg/ml (1 fiol. 50 ml)	bezpłatnie	30,62	30,62	30,62	30,62	0,15%	WLR C
Kapecytabina								
Capecitabine Accord, tabl. powł.	150 mg (60 tabl.)	bezpłatnie	85,05	1,42	85,05	1,42	2,27%	WLR C
Capecitabine Accord, tabl. powł.	500 mg (120 tabl.)	bezpłatnie	528,44	4,40	528,44	4,40	47,19%	WLR C
Capecitabine Accord, tabl. powł.	300 mg (60 tabl.)	bezpłatnie	170,1	2,84	170,1	2,84	0,35%	WLR C
Capecitabine Actavis, tabl. powł.	150 mg (60 tabl.)	bezpłatnie	85,05	1,42	85,05	1,42	0,01%	WLR C
Capecitabine Actavis, tabl. powł.	500 mg (120 tabl.)	bezpłatnie	567	4,73	567	4,73	0,10%	WLR C
Capecitabine Glenmark, tabl. powł.	500 mg (120 tabl.)	bezpłatnie	793,8	6,62	793,8	6,62	6,63%	WLR C
Capecitabine Glenmark, tabl. powł.	150 mg (60 tabl.)	bezpłatnie	119,07	1,98	119,07	1,98	0,33%	WLR C
Ecansya, tabl. powł.,	150 mg (60 tabl.)	bezpłatnie	136,08	2,27	136,08	2,27	0,18%	WLR C
Ecansya, tabl. powł.,	300 mg (60 tabl.)	bezpłatnie	272,16	4,54	272,16	4,54	0,00%	WLR C
Ecansya, tabl. powł.,	500 mg (120 tabl.)	bezpłatnie	907,2	7,56	907,2	7,56	5,37%	WLR C
Symlođa, tabl. powł.,	150 mg (60 tabl.)	bezpłatnie	85,05	1,42	85,05	1,42	0,14%	WLR C
Vopecidex, tabl. powł.,	150 mg (60 tabl.)	bezpłatnie	62,32	1,04	62,32	1,04	0,26%	WLR C
Vopecidex, tabl. powł.,	500 mg (120 tabl.)	bezpłatnie	340,15	2,83	340,15	2,83	4,84%	WLR C
Xeloda	150 mg (60 tabl.)	bezpłatnie	136,08	2,27	136,08	2,27	1,17%	WLR C
Xeloda	500 mg (120 tabl.)	bezpłatnie	907,2	7,56	907,2	7,56	31,17%	WLR C

Produkt leczniczy	Opakowanie	Odpłatność	Cena hurtowa brutto [zł]		Wysokość limitu finansowania [zł]		Udział DDD ^b	Źródło danych
			op.	szt.	op.	szt.		
Irynotekan								
Campto, koncentrat	20 mg/ml (1 fiol. 15 ml propyl.)	bezpłatnie	2064,26	2064,26	2064,26	2064,26	10,86%	WLR C
Campto, koncentrat	20 mg/ml (1 fiol. 2 ml propyl.)	bezpłatnie	249,26	249,26	249,26	249,26	0,81%	WLR C
Campto, koncentrat	20 mg/ml (1 fiol. 5 ml propyl.)	bezpłatnie	683,57	683,57	683,57	683,57	4,18%	WLR C
Irinotecan Accord, koncentrat	20 mg/ml (1 fiol. 2 ml)	bezpłatnie	22,68	22,68	22,68	22,68	0,00%	WLR C
Irinotecan Accord, koncentrat	20 mg/ml (1 fiol. 5 ml)	bezpłatnie	56,7	56,7	56,7	56,7	0,00%	WLR C
Irinotecan Accord, koncentrat	20 mg/ml (1 fiol. 15 ml)	bezpłatnie	170,1	170,1	170,1	170,1	0,00%	WLR C
Irinotecan Accord, koncentrat	20 mg/ml (1 fiol. 25 ml)	bezpłatnie	283,5	283,5	283,5	283,5	0,00%	WLR C
Irinotecan Fresenius, koncentrat	20 mg/ml (1 fiol. 2 ml)	bezpłatnie	21,46	21,46	21,46	21,46	3,36%	WLR C
Irinotecan Fresenius, koncentrat	20 mg/ml (1 fiol. 5 ml)	bezpłatnie	49,55	49,55	49,55	49,55	15,20%	WLR C
Irinotecan Fresenius, koncentrat	20 mg/ml (1 fiol. 25 ml)	bezpłatnie	277,83	277,83	277,83	277,83	10,13%	WLR C
Irinotecan Fresenius, koncentrat	20 mg/ml (1 fiol. 15 ml)	bezpłatnie	168,97	168,97	168,97	168,97	29,41%	WLR C
Irinotecan medac, koncentrat	20 mg/ml 1 fiol. 2 ml)	bezpłatnie	39,69	39,69	39,69	39,69	0,84%	WLR C
Irinotecan medac, koncentrat	20 mg/ml (1 fiol. 5 ml)	bezpłatnie	79,38	79,38	79,38	79,38	5,76%	WLR C
Irinotecan medac, koncentrat	20 mg/ml (1 fiol. 15 ml)	bezpłatnie	192,78	192,78	192,78	192,78	19,05%	WLR C
Irinotecan-Ebewe, koncentrat	40 mg (1 fiol. 2 ml)	bezpłatnie	36,29	36,29	36,29	36,29	0,00%	WLR C
Irinotecan-Ebewe, koncentrat	100 mg (1 fiol. 5 ml)	bezpłatnie	79,38	79,38	79,38	79,38	0,39%	WLR C
Irinotecan-Ebewe, koncentrat	150 mg (1 fiol. 7,5 ml)	bezpłatnie	133,81	133,81	133,81	133,81	0,00%	WLR C
Irinotecan-Ebewe, koncentrat	300 mg (1 fiol. 15 ml)	bezpłatnie	226,8	226,8	226,8	226,8	0,01%	WLR C
Irinotecan-Ebewe, koncentrat	500 mg (1 fiol. 25 ml)	bezpłatnie	413,91	413,91	413,91	413,91	0,00%	WLR C

WLR – Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
Część C – leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym;

Część B – Leki dostępne w ramach programu lekowego.

a) Leki znajdują się też w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę (WLR A1).

b) Udział poszczególnych preparatów w sprzedaży danej substancji czynnej wyznaczony na podstawie sprzedaży DDD w okresie od marca 2016 roku do lutego 2017 roku. [164]

8.3. Koszty poszczególnych opcji terapeutycznych

Przy wyznaczaniu orientacyjnych kosztów leczenia mCRC w I linii za pomocą poszczególnych opcji terapeutycznych w pierwszej kolejności rozważano koszty produktów leczniczych refundowanych. Według informacji znajdujących się w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia obowiązującym od 1 maja 2017 roku, wszystkie spośród produktów leczniczych figurujących w poszczególnych schematach leczenia są objęte całkowitą refundacją NFZ. [110]

Spośród rozważanych schematów chemioterapii FOLFOX-4 jest najtańszy w przeliczeniu na 1 cykl (Tabela 36), a leczenie schematem CAPOX (XELOX) jest najdroższe. [110]

Tabela 36.
Szacunkowe koszty jednego cyklu terapii dla schematów chemioterapii stosowanych w I linii mCRC^a [110]

Nazwa schematu	Substancja czynna	Droga podania	Dawka	Jednostka	Długość cyklu	Liczba dni podawania	Liczba podań na dzień	Koszt leków na 1 cykl	Całkowity koszt leków na 1 cykl
FOLFOX-4	OXALIPLATINUM	i. v.	85	mg / m ²	14	1	1	106,94 zł	274,04 zł
	CALCII FOLINAS	i. v.	200	mg / m ²		2	1	114,84 zł	
	FLUOROURACILUM	i. v.	400	mg / m ²		2	1	20,90 zł	
	FLUOROURACILUM	i. v.	600	mg / m ²		2	1	31,36 zł	
FOLFIRI	IRINOTECANUM	i. v.	180	mg / m ²	14	1	1	491,56 zł	658,66 zł
	CALCII FOLINAS	i. v.	200	mg / m ²		2	1	114,84 zł	
	FLUOROURACILUM	i. v.	400	mg / m ²		2	1	20,90 zł	
	FLUOROURACILUM	i. v.	600	mg / m ²		2	1	31,36 zł	
CAPOX (XELOX)	KAPECYTABINA	p.o.	925	mg / m ²	21	14	2	509,41 zł	672,97 zł
	OXALIPLATINUM	i. v.	130	mg / m ²		1	1	163,56 zł	

a) Na potrzeby obliczeń przyjęta wartość masy ciała pacjenta wynosiła 70 kg, natomiast przyjęta powierzchnia ciała wynosiła 1,73 m².

9. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez PMAB (dodany do schematu FOLFOX-4). Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych oceniana interwencja powinna zostać porównana z interwencją (lub interwencjami) spełniającą następujące cechy:

- najczęściej stosowana,
- najtańsza,
- najskuteczniejsza,
- zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. [165]

Ponadto wytyczne AOTMiT wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [165]

Autorzy wszystkich odnalezionych wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu mCRC w I linii jednomyślnie wskazują, że wybór opcji leczenia w przerzutowym raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stanu zaawansowania choroby, stanu ogólnego pacjenta, celu leczenia, jak również możliwości podjęcia leczenia operacyjnego. W uwzględnionych wytycznych postępowania klinicznego (w tym w polskich zaleceniach) w I linii leczenia mCRC najczęściej zalecane są schematy chemioterapii standardowej (FOLFOX, FOLFIRI, CAPOX), jak również te z wykorzystaniem terapii celowanej molekularnie (PMAB, BEV, CET). Schemat FOLFOXIRI nie jest ujęty przez polskie wytyczne³, a zalecające go dwie organizacje zagraniczne oznaczyły rekomendacje dla tego schematu jako słabsze niż dla innych zalecanych schematów. Monoterapia kapecytabiną oraz schemat FU/LV zalecane są pacjentom w gorszym stanie sprawności oraz tym, u których stwierdzono nietolerancję irynotekanu bądź oksaliplatyny, co oznacza że nie stanowią one komparatorów dla PMAB, który musi być stosowany w terapii dodanej do schematu FOLFOX (opartego na oksaliplatynie). W wytycznych pojawiają się również schematy zawierające nowe substancje czynne, jak PMAB, CET, tegafur i uracyl, raltitrexed oraz S1. Z kolei schemat XELIRI zalecany jest przez ESMO 2012, podczas gdy wytyczne polskie, a także NCCN 2013 nie zalecają jego stosowania, ze względu na złą tolerancję łącznego stosowania kapecytabiny i irynotekanu. W trzech dokumentach, w których omawiano schemat IFL, nie zalecano jego stosowania ze względu na niską skuteczność tej terapii.

PMAB (produkt leczniczy Vectibix®) jest w Polsce dostępny bezpłatnie w ≥III linii leczenia mCRC w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”. [110, 163] W ramach tego samego programu lekowego w tym samym wskazaniu refundowany jest CET, natomiast BEV jest refundowany w II linii leczenia mCRC w skojarzeniu z chemioterapią. [110, 163] Żaden z tych trzech preparatów nie jest obecnie refundowany w I linii mCRC. [110] Natomiast wszystkie substancje wchodzące w skład schematów chemioterapii standardowej (FOLFOX, FOLFIRI, XELOX/CAPOX,

³ Polskie wytyczne w I linii mCRC zalecają stosowanie CTH opartej na oksaliplatynie **lub** irynotekanie, a schemat FOLFOXIRI zawiera obie te substancje. [51]

FOLFOXIRI, IFL, FU/LV oraz XELIRI) są dopuszczone do obrotu na terenie Polski. Ponadto, znajdują się one na wykazie leków refundowanych, a zatem schematy te można uznać za finansowane ze środków publicznych i dostępne dla pacjentów w warunkach polskich. Tegafur, uracyl, raltitruksed oraz S1 (składowa schematu IRIS) nie są obecnie refundowane w Polsce. [110]

Spośród zidentyfikowanych możliwych schematów leczenia pacjentów z mCRC, na podstawie wstępnej analizy wytycznych oraz statusu rejestracyjnego i refundacyjnego (Rozdz. 3.2.2.3 Tabela 16, Rozdz. 3 Tabela 17) wyróżniono 3 schematy będące potencjalnymi komparatorami dla PMAB + FOLFOX, które poddano dalszym analizom:

- schemat FOLFOX (leukoworyna, fluorouracyl, oksaliplatyna),
- schemat FOLFIRI (irynotekan, oksaliplatyna, leukoworyna, fluorouracyl),
- schemat XELOX (CAPOX – kapecytabina, oksaliplatyna).

Pozostałe schematy lub leki w monoterapii nie były dalej analizowane ze względu na słabsze rekomendacje (np. FOLFOXIRI, FU/LV), brak zaleceń lub zalecenia negatywne (np. XELIRI, IFL) bądź brak refundacji w Polsce (np. BEV, CET, tegafur, uracyl, raltitruksed oraz S1).

Przeprowadzone przez NICE w 2011 porównanie pośrednie metodą MTC wykazało istotną statystycznie przewagę schematu FOLFOX nad schematami FOLFIRI i XELOX (CAPOX) w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie, przy nieistotnej statystycznie tendencji na korzyść FOLFOX odnośnie do PFS.

Spośród rozważanych trzech schematów chemioterapii, FOLFOX-4 jest najtańszy w przeliczeniu na 1 cykl (313,47 zł), natomiast koszty stosowania pozostałych schematów są wyższe i wynoszą 354,35 zł w przypadku FOLFIRI oraz 1604,99 zł w przypadku stosowania schematu CAPOX.

W związku z powyższym należy uznać, że w warunkach polskich komparatorem dla PMAB + FOLFOX-4 jest schemat FOLFOX-4, gdyż stanowi on opcję dopuszczoną do obrotu na terenie Polski, refundowaną w omawianym wskazaniu (I linia leczenia mCRC), zalecaną przez wytyczne praktyki klinicznej, a ponadto cechuje się wyższą skutecznością oraz niższym kosztem niż inne rozważane opcje terapeutyczne.

Należy także dodać, że w ramach uprzedniej oceny PMAB dodanego do terapii FOLFOX-4 w ramach leczenia I linii zaawansowanego mCRC bez obecności mutacji genów RAS, przeprowadzonej przez AOTMiT w maju 2014 roku, wybór komparatora (FOLFOX) został zaakceptowany i uznany za prawidłowy. Od tamtego momentu sytuacja refundacyjna leków stosowanych w terapii mCRC w Polsce nie uległa zmianie, zatem wybór komparatora można uznać za odpowiedni i aktualny. [166]

10. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

10.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC), bez obecności mutacji genów RAS (KRAS i NRAS) i genu BRAF, dotychczas nieleczeni z powodu choroby rozsianej (I linia).

10.2. Interwencja

Panitumumab w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX-4, podawany na cykl chemioterapii w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (6 mg/kg mc raz na dwa tygodnie).

10.3. Komparator/y

Schemat FOLFOX-4 (fluorouracyl, folinian wapnia, oksaliplatyna).

10.4. Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniane będą następujące aspekty zdrowotne:

- przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od progresji,
- odpowiedź na leczenie,
- częstość resekcji (całkowitej, częściowej),
- jakość życia,
- zdarzenia niepożądane.

10.5. Metodyka badań

W ramach analizy klinicznej identyfikowane będą:

- randomizowane badania kliniczne (RCT),
- badania obserwacyjne,
- przeglądy systematyczne dla interwencji.

11. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

11.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), strony internetowe towarzystw naukowych, strony z raportami z badań producentów leków oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. [165]

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa panitumumabu (PMAB) w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX-4 w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego, oraz porównanie go ze wskazanym komparatorem.

Wstępna analiza kliniczna wykazała, że możliwe będzie bezpośrednie porównanie schematu PMAB + FOLFOX-4 ze schematem FOLFOX-4 w I linii terapii mCRC u pacjentów z genami KRAS bez mutacji na podstawie 1 badania RCT (PRIME). Wskazanie rejestracyjne PMAB obejmuje węższą populację – pacjentów bez mutacji w obrębie genów RAS (typ dziki genów KRAS oraz NRAS) i BRAF. Jednakże, w ramach badania PRIME, przeprowadzono także dodatkowe retrospektywne analizy odnośnie do RAS i BRAF, które zostaną przedstawione w analizie klinicznej. [91]

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona w oparciu o wyniki badań z randomizacją spełniające kryteria włączenia do analizy. Analiza bezpieczeństwa zostanie uzupełniona o alerty i komunikaty ze stron EMA, FDA, MHRA, URPL oraz strony internetowej producenta leku (Amgen). Poszukiwane będą także dane dotyczące efektywności rzeczywistej w I linii leczenia mCRC, pochodzące z badań obserwacyjnych oraz przeglądy systematyczne dla PMAB w I linii leczenia mCRC.

11.2. Analiza ekonomiczna

Ocena opłacalności stosowania PMAB w I linii terapii mCRC zostanie opracowana na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej. Ze względu na różnice w efektywności względem komparatorów analiza ekonomiczna będzie miała charakter analizy kosztów-użyteczności.

Analiza ekonomiczna powinna zostać przeprowadzona w dożywotnim horyzoncie czasowym, co będzie się wiązało z koniecznością ekstrapolacji wyników poza horyzont badań klinicznych. Wyniki powinny zostać wyznaczone na podstawie odpowiednio zaprojektowanego modelu symulacyjnego uwzględniającego m.in. dane o przeżyciu oraz czasie do progresji choroby.

Przy ocenie opłacalności należy wziąć pod uwagę proponowane warunki finansowania PMAB, w szczególności kryteria określone w projektowanym programie lekowym.

Podstawowe wyniki analizy powinny obejmować całkowite koszty, lata życia skorygowane o jakość (QALY) oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wnioskowanie o opłacalności powinno zostać przeprowadzone poprzez odniesienie ICUR do obowiązującego progu opłacalności.

Analiza powinna zostać przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów.

11.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiać będzie prognozowane koszty refundacji PMAB w przypadku podjęcia decyzji o jego finansowaniu w terapii I linii mCRC. Prognozy zużycia leku powinny zostać przeprowadzone w zgodzie z projektem programu lekowego, w szczególności konieczne jest uwzględnienie szczegółowych kryteriów włączenia i wykluczenia z programu przy szacowaniu liczebności populacji docelowej.

Analiza powinna być przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 3-letnim horyzoncie czasowym. Powinna przedstawiać aktualne wydatki na leczenie pacjentów z populacji docelowej (scenariusz istniejący) i odnosić je do prognozowanych wydatków w przypadku refundacji PMAB w rozważanym wskazaniu (scenariusz nowy). W szczególności należy wyróżnić koszty ponoszone w ramach budżetu na refundację.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Mirczak A, Tobiasz-Adamczyk B, Brzyski P, Kulig J. (2012) Porównanie jakości życia pacjentów w wieku co najmniej 65 lat oraz grupy chorych poniżej 64. roku życia po operacyjnym leczeniu raka jelita grubego. *Gerontologia Polska* 20(1):28–37.
2. Europacoln Polska. Rak jelita grubego. Dostęp: <http://www.europacoln.pl/?rak-jelita-grubego,3> (28.8.2013).
3. Nowacki M. Rak jelita grubego. Dostęp: http://www.puo.pl/pdf/rak_jelita_grubego.pdf.
4. AOTMiT. (2011) Rekomendacja nr 58/2011 Prezesa AOTM w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej panitumumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-73-2011-panitumumab/R_58_2011_Panitumomab.pdf.
5. Light Sciences Oncology. Metastatic Colorectal Cancer (MCRC). Dostęp: <http://www.lsoncology.com/mcrc> (4.9.2013).
6. Przychodnia Internetowa przychodnia.pl. Leczenie raka jelita grubego - Pokonać raka -. Dostęp: <http://www.przychodnia.pl/rbt/index41.php3?d=6&t=41&p1=3> (5.9.2013).
7. Dusek L. (2015) European Colorectal Cancer days: Colorectal cancer epidemiology. Dostęp: <http://www.crcprevention.eu/index.php?pg=colorectal-cancer-epidemiology> (6.6.2017).
8. Polskie Towarzystwo Onkologiczne. (2014) Obecny Stan Zwalczenia Nowotworów w Polsce. Dostęp: https://www.google.pl/search?q=Obecny+stan+zwalczania+nowotwor%C3%B3w+w+polsce&ie=utf-8&oe=utf-8&client=firefox-b&gfe_rd=cr&ei=q1Q6WerLOMLi8AfQm5e4CA.
9. Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp: <http://epid.coi.waw.pl/krn>.
10. Tuchowska P, Worach-Kardias H, Marcinkowski J. (2013) Najczęstsze nowotwory złośliwe w Polsce – główne czynniki ryzyka i możliwości optymalizacji działań profilaktycznych. *Problemy Higieny i Epidemiologii* 94(2):166–171.
11. Wysoki W, Stasik Z, Mituś J, Kulpa JK. (2010) "Glasgow Prognostic Score" w ocenie rokowania chorych na raka jelita grubego. *Diagnostyka laboratoryjna* 46:63–69.
12. GLOBOCAN 2012 EU-28 estimated cancer incidence. Dostęp: http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_pop.html.asp?selection=63990&title=European+Union+%28EU-28%29&sex=0&type=0&window=1&sort=0&submit=%C2%A0Execute%C2%A0 (19.3.2015).
13. GLOBOCAN 2012 Poland estimated cancer incidence. Dostęp: http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_pop.html.asp?selection=156616&title=Poland&sex=0&type=0&window=1&sort=0&submit=%C2%A0Execute%C2%A0 (19.3.2015).
14. GLOBOCAN 2012 Poland estimated cancer mortality. Dostęp: http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_pop.html.asp?selection=156616&title=Poland&sex=0&type=1&window=1&sort=0&submit=%C2%A0Execute%C2%A0 (19.3.2015).
15. GLOBOCAN 2012 EU-28 estimated cancer mortality. Dostęp: http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_pop.html.asp?selection=63990&title=European+Union+%28EU-28%29&sex=0&type=1&window=1&sort=0&submit=%C2%A0Execute%C2%A0 (19.3.2015).
16. Thames Cancer Registry. Cancer in South East England 2011. Dostęp: http://www.thames-cancer-reg.org.uk/informat/pubs/2011_tcr_report.pdf.
17. Epidemiology of malignant tumors in the Czech Republic. Dostęp: <http://www.svod.cz/?sec=aktuality&lang=en>.
18. Cancer incidence in the Slovak Republic 2007. Dostęp: http://www.nczisk.sk/Documents/publikacie/analyticke/incidencia_zhubnych_nadorov_2007.pdf.
19. National Cancer Registry Ireland. Colorectal Cancer Incidence. Dostęp: <http://www.ncri.ie/sites/ncri/files/pubs/ColorectalCancerIncidenceMortalityTreatmentandSurvivalinIreland1994-2010.pdf>.
20. Onkoloski institut Ljubljana, reister raka RS. Cancer in Slovenia 2009. Dostęp: http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/LP_2009.pdf.
21. Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine No 14. Dostęp: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_14/PDF_E/23-24-ob.pdf.
22. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J, Hemminki K. (2016) Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Scientific Reports* 6:29765.
23. Hellinger MD, Santiago CA. (2006) Reoperation for Recurrent Colorectal Cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 19(4):228–236.

24. Bernstein TE, Endreth BH, Romundstad P, Wibe A, Norwegian Colorectal Cancer Registry. (2012) Improved local control of rectal cancer reduces distant metastases. *Colorectal Dis* 14(10):e668-678.
25. Golan T, Urban D, Berger R, Lawrence YR. (2013) Changing prognosis of metastatic colorectal adenocarcinoma: Differential improvement by age and tumor location. *Cancer* 119(16):3084–3091.
26. Hackl C, Gerken M, Loss M, Klinkhammer-Schalke M, Piso P, Schlitt HJ. (2011) A population-based analysis on the rate and surgical management of colorectal liver metastases in Southern Germany. *Int J Colorectal Dis* 26(11):1475–1481.
27. Mitry E, Guiu B, Coscinea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier A-M. (2010) Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut* 59(10):1383–1388.
28. Paluszkiwicz P, Wallner G, Bury P, Mizerski P. (2005) Rak jelita grubego w klinicznych oddziałach chirurgicznych województwa lubelskiego - cechy kliniczne i patologiczne na podstawie danych lubelskiego rejestru raków jelita grubego. *Wiad. Lek.* 58(1–2):36–40.
29. Segelman J, Flöter-Rådestad A, Hellborg H, Sjövall A, Martling A. (2010) Epidemiology and prognosis of ovarian metastases in colorectal cancer. *Br J Surg* 97(11):1704–1709.
30. Tan KK, Lopes G de L Jr, Sim R. (2009) How uncommon are isolated lung metastases in colorectal cancer? A review from database of 754 patients over 4 years. *J. Gastrointest. Surg.* 13(4):642–648.
31. Łacko A, Ekiert M, Soter K. (2011) Czynniki predykcyjne u chorych na raka jelita grubego poddawanych terapii ukierunkowanej na receptor czynnika wzrostu naskórka (EGFR). *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 7(4):224–229.
32. COSMIC: Gene analysis. Dostęp: http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/gene/analysis?ln=KRAS&ss=all&src=tissue&in=t&sh=&sn=large_intestine&hn=all (19.6.2017).
33. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilias G, Kalogeris KT, Kotoula V, Papamichael D, Laurent-Puig P, Penault-Llorca F, Rougier P, Vincenzi B, Santini D, Tonini G, i in. (2010) Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol.* 11(8):753–762.
34. Śliwczyński A, Tkacz A, Kowalski A. (2011) Nowotwory złośliwe jelita grubego w świetle danych Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2006-2009. *Nowotwory. Journal of Oncology* 61(3):252–261.
35. Trzeciak L, Przybyszewska M, Nasierowska-Gutmejer A, Kołodziejski J, Nowacki M, Janik P, Ostrowski J. (2000) Mutacje K-RAS i p53 oraz akumulacja białka p53 w rakach jelita grubego. *Nowotwory* 50:21–27.
36. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Taberero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, i in. (2010) Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J. Clin. Oncol.* 28(31):4697–4705.
37. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon J-L, Hecht JR, Yu H, Oliner KS, Go WY. (2014) PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 32(21):2240–2247.
38. Heinemann V, Weikersthal LF von, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran S-E, Heintges T, Lerchenmueller J, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, i in. (2013) Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). *J. Clin. Oncol.* 31(suppl; abstr LBA3506):
39. Zyśk R, Wysocki P, Wyrwicz L. (2014) Rak jelita grubego — społeczne znaczenie zmian w zakresie epidemiologii i możliwości leczenia w Polsce. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 10(4):212–234.
40. Krzakowski M (Red. . *Wytyczne PUO. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok. Nowotwory układu pokarmowego. Tom 1. Gdańsk 2011.*
41. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne.* 2010.
42. Gil J, Stembalska A, Łaczańska I, Sasiadek M. (2010) Sporadic colorectal cancer – factors modulating individual susceptibility to cancer. *Współczesna Onkologia* 3:123–128.
43. Potemski P, Polkowski W. *Wytyczne PTOK Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Nowotwory układu pokarmowego. Tom 1. (aktualizacja opublikowana w dniu 2 grudnia 2015).* Tom 1. Gdańsk 2013.
44. Onkonet.pl Rak okrężnicy, opracowanie dla lekarzy. Dostęp: http://www.onkonet.pl/dl_npp_rakokreznicy.html.
45. EMA. Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające dotyczące leku Vectibix. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000741/WC500047704.pdf.

46. Klinika Onkologii CM UJ. Molekularne podstawy onkologii. Dostęp: http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0CDYQFjAC&url=http%3A%2F%2Ffonkologia.cm-uj.krakow.pl%2Findex.php%2Fkolo-naukowe.html%3Ffile%3Dtl_files%2Ffonkologia%2Fstudent%2Fkolo_naukowe%2Fwyklad%25201%2520FAKULTET.pdf&ei=kLtOUtCnEoqs4ATdr4GIAQ&usq=AFQjCNF1DPRLjBktPmPms8Pqlp1AL-347g&bvm=bv.53537100,d.bGE.
47. Potemski P. (2011) Epidemiologia, badania przesiewowe i klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka jelita grubego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 6(6):283–289.
48. American Joint Committee Cancer. Colon and Rectum Cancer Staging. Dostęp: <http://www.cancerstaging.org/staging/posters/colon12x15.pdf>.
49. National Cancer Intelligence Network. Colorectal Cancer Survival by Stage. NCIN Data Briefing. Dostęp: http://www.ncin.org.uk/publications/data_briefings/colorectal_cancer_survival_by_stage.
50. Stomia.info. Rak jelita grubego. Dostęp: <http://www.stomia.info.pl/cancer.html>.
51. Maciej Krzakowski, Krzysztof Warzocha. (2013) Wytyczne PUO. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Nowotwory układu pokarmowego. Tom 1. Dostęp: <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>.
52. Twój portal o zdrowiu Przerzuty nowotworowe w płucach -. Dostęp: <http://www.prozdrowie.pl/Artykuly/Zdrowie-A-Z/Rak-pluc/Przerzuty-nowotworowe-w-plucach> (11.9.2013).
53. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Podstawowe definicje. Dostęp: http://ptok.pl/dla_pacjentow/wazne_informacje/informacje_ogolne.
54. McLeod HL, McKay JA, Collie-Duguid ES, Cassidy J. (2000) Therapeutic opportunities from tumour biology in metastatic colon cancer. *Eur. J. Cancer* 36(13 Spec No):1706–1712.
55. Nawrocki G, Nowacki MP. (1999) Surgical treatment of metastases to the liver. *Nowa Medycyna* 4:32–37.
56. Streb J. Rak jelita grubego (2008).
57. Alberts SR, Wagman LD. (2008) Chemotherapy for Colorectal Cancer Liver Metastases. *The Oncologist* 13(10):1063–1073.
58. Kosakowska EA. (2008) Zaawansowany rak jelita grubego - opis przypadku. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 4(6):223–227.
59. Krzakowski M. (2005) Postępy w zakresie systemowego leczenia raka jelita grubego w stadium zaawansowanym. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 1(1):27–39.
60. Bartnik W, Ciećkiewicz J, Januszewicz W, Wysocki M. *Choroby jelita grubego. Rak jelita grubego. W Interna Szczeklika*. Kraków 2016.
61. Boleij A, Tack V, Taylor A, Kafatos G, Jenkins-Anderson S, Tembuysen L, Dequeker E, van Krieken JH. (2016) RAS testing practices and RAS mutation prevalence among patients with metastatic colorectal cancer: results from a Europe-wide survey of pathology centres. *BMC Cancer* 16:.
62. Kopczyński P, Krawczyński M. (2012) Rola onkogenów i genów supresji nowotworów w onkogenezie. 81(6):679–681.
63. Fernandez-Medarde A, Santos E. (2011) Ras in Cancer and Developmental Diseases. *Genes Cancer* 2(3):344–358.
64. OncologyPRO. BRAF in colorectal cancer: ESMO Biomarker Factsheet |. Dostęp: <http://oncologypro.esmo.org/Science-Education/Factsheets-on-Biomarkers/BRAF-in-Colorectal-Cancer> (29.5.2017).
65. Sorbye H, Dragomir A, Sundström M, Pfeiffer P, Thunberg U, Bergfors M, Aasebø K, Eide GE, Ponten F, Qvortrup C, Glimelius B. (2015) High BRAF Mutation Frequency and Marked Survival Differences in Subgroups According to KRAS/BRAF Mutation Status and Tumor Tissue Availability in a Prospective Population-Based Metastatic Colorectal Cancer Cohort. *PLoS One* 10(6):.
66. Baza nowotworów. Onkologia onlineRak jelita grubego. Dostęp: http://onkologia-online.pl/cancer/show/47,rak_jelita_grubego/47 (4.9.2013).
67. Johns Hopkins Medicine. Treatment of Colorectal Cancer. Dostęp: http://www.hopkinscoloncancercenter.org/CMS/CMS_Page.aspx?CurrentUDV=59&CMS_Page_ID=8F2F1D97-3B58-4B86-B430-EC453CA04222 (3.9.2013).
68. Edwards MS, Chadda SD, Zhao Z, Barber BL, Sykes DP. (2012) A systematic review of treatment guidelines for metastatic colorectal cancer. *Colorectal Dis* 14(2):e31–e47.
69. Ochendusko S. (2008) Leczenie systemowe zaawansowanego raka jelita grubego: FOLFOX czy XELOX? *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 4(1):8–14.
70. De Gramont A. (2003) The evolving role of oxaliplatin in the management of colorectal cancer. *Colorectal Disease*.
71. Waddell JA, PharmD, BCOP, Solimando D. (2005) Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin (FOLFOX 6 and 7) Regimens for Colorectal Cancer. *Hospital Pharmacy* 40(8):662–670.

72. Benson AB, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen Y-J, Choti MA, Cooper HS, Engstrom PF, Enzinger PC, Fakih MG, Fenton MJ, Fuchs CS, Grem JL, Hunt S, Kamel A, Leong LA, i in. (2013) Metastatic Colon Cancer, Version 3.2013 Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 11(2):141–152.
73. de Gramont A, Tournigand C, Louvet C, André T, Molitor JL, Raymond E, Moreau S, Vignoud J, Le Bail N, Krulik M. (1997) [Oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (folfox) in pretreated patients with metastatic advanced cancer. The GERCOD]. *Rev Med Interne* 18(10):769–775.
74. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. (2014) Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 25(Suppl 3):iii1-9.
75. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, Aranda Aguilar E, Bardelli A, Benson A, Bodoky G, Ciardiello F, D'Hoore A, Diaz-Rubio E, Douillard J-Y, Ducreux M, i in. (2016) ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 27(8):1386–1422.
76. NCCN. (2017) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon cancer (v. 2.2017). Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site (7.6.2017).
77. NCCN. (2017) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal cancer (v. 3.2017). Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site (7.6.2017).
78. NICE. (2011) Colorectal cancer: diagnosis and management. Clinical guideline. (CG131). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg131/resources/colorectal-cancer-diagnosis-and-management-pdf-35109505330117> (5.6.2017).
79. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). (2011) Wytyczne SIGN. Diagnosis and management of colorectal cancer. SIGN publication no. 126. Dostęp: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign126.pdf>.
80. Uncu D, Aksoy S, Çetin B, Yetisyigit T, Özdemir N, Berk V, Dane F, Inal A, Harputluoglu H, Budakoglu B, Koca D, Sevinç A, Cihan S, Gök Durnali A, Özkan M, i in. (2013) Results of Adjuvant FOLFOX Regimens in Stage III Colorectal Cancer Patients: Retrospective Analysis of 667 Patients. *Oncology* 84(4):240–245.
81. Jeon H-J, Woo J-H, Lee H-Y, Park K-J, Choi H-J. (2011) Adjuvant Chemotherapy Using the FOLFOX Regimen in Colon Cancer. *J Korean Soc Coloproctol* 27(3):140–146.
82. Shimizu T, Satoh T, Tamura K, Ozaki T, Okamoto I, Fukuoka M, Nakagawa K. (2007) Oxaliplatin/fluorouracil/leucovorin (FOLFOX4 and modified FOLFOX6) in patients with refractory or advanced colorectal cancer: post-approval Japanese population experience. *Int. J. Clin. Oncol.* 12(3):218–223.
83. Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu. Leczenie systemowe nowotworów 2008. Dostęp: http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/leczenie_systemowe.pdf.
84. Wojtukiewicz MZ, Sierko E. (2008) Leczenie celowane u chorych na raka jelita grubego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 3(6):286–297.
85. Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli. Chemioterapia, Immunoterapia i Terapia Celowana 2011. Dostęp: http://cozl.eu/cozl_media/Poradniki/chemioterapia_immunoterapia_i_terapia%20celowana.pdf.
86. Ishikawa T, Uetake H, Sugihara K. (2012) [Anti-EGFR antibody therapy for colorectal cancer]. *Nippon Rinsho* 70(12):2152–2158.
87. Hecht JR, Mitchell E, Neubauer MA, Burris HA, Swanson P, Lopez T, Buchanan G, Reiner M, Gansert J, Berlin J. (2010) Lack of Correlation between Epidermal Growth Factor Receptor Status and Response to Panitumumab Monotherapy in Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 16(7):2205–2213.
88. ChPL Erbitux (Cetuximab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf.
89. Stintzing S, Heinemann V, Jung A, Moosmann N, Hiddemann W, Kirchner T. (2009) The Treatment of Colorectal Carcinoma With Monoclonal Antibodies. *Dtsch Arztebl Int* 106(12):202–206.
90. Wyrwicz L, Nowecki Z. (2010) Panitumumab i hamowanie sygnalizacji osi receptora naskórkowego czynnika wzrostu w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 6(6):290–300.
91. Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, i in. (2013) Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine* 369(11):1023–1034.
92. Gemmete JJ, Mukherji SK. Panitumumab (Vectibix). *American Journal of Neuroradiology* 32:1002–1003.
93. Saad ED, Katz A, Hoff PM, Buyse M. (2010) Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. *Ann. Oncol.* 21(1):7–12.
94. Gill S, Berry S, Biagi J, Butts C, Buyse M, Chen E, Jonker D, Mărginean C, Samson B, Stewart J, Thirlwell M, Wong R, Maroun JA. (2011) Progression-free survival as a primary endpoint in clinical trials of metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol* 18 Suppl 2:S5–S10.
95. Johnson JR, Williams G, Pazdur R. (2003) End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *J. Clin. Oncol.* 21(7):1404–1411.
96. Chakravarty A, Sridhara R. (2008) Use of progression-free survival as a surrogate marker in oncology trials: some regulatory issues. *Stat Methods Med Res* 17(5):515–518.

97. Giessen C, Laubender RP, Ankerst DP, Stintzing S, Modest DP, Mansmann U, Heinemann V. (2013) Progression-free survival as a surrogate endpoint for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 50 randomized first-line trials. *Clin. Cancer Res.* 19(1):225–235.
98. Buyse M, Burzykowski T, Carroll K, Michiels S, Sargent DJ, Miller LL, Elfring GL, Pignon J-P, Piedbois P. (2007) Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 25(33):5218–5224.
99. Sidhu R, Rong A, Dahlberg S. (2013) Evaluation of progression-free survival as a surrogate endpoint for survival in chemotherapy and targeted agent metastatic colorectal cancer trials. *Clin. Cancer Res.* 19(5):969–976.
100. Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, Siu LL. (2007) Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 25(29):4562–4568.
101. Shi Q, de Gramont A, Grothey A, Zalcborg J, Chibaudel B, Schmoll H-J, Seymour MT, Adams R, Saltz L, Goldberg RM, Punt CJA, Douillard J-Y, Hoff PM, Hecht JR, Hurwitz H, i in. (2015) Individual patient data analysis of progression-free survival versus overall survival as a first-line end point for metastatic colorectal cancer in modern randomized trials: findings from the analysis and research in cancers of the digestive system database. *J. Clin. Oncol.* 33(1):22–28.
102. NICE. (2017) Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer. (TA439). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta439/resources/cetuximab-and-panitumumab-for-previously-untreated-metastatic-colorectal-cancer-pdf-82604732556229> (5.6.2017).
103. NICE. (2010) Colorectal cancer (metastatic) - bevacizumab (TA212). Dostęp: <http://www.nice.org.uk/> (27.8.2013).
104. (2007) Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer (TA118): Last updated: 01 January 2012. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta118> (7.6.2017).
105. SIGN. *Diagnosis and management of colorectal cancer. A national clinical guideline. Revised August 2016 (126)*. Tom 126. Edinburgh 2011.
106. American Cancer Society. (2016) Treating Colorectal Cancer. Last Revised: May 24, 2017. Dostęp: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8607.00.pdf> (7.6.2017).
107. NICE. (2011) Wytuczne NICE. Colorectal cancer (CG131). Dostęp: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13597/56957/56957.pdf> (27.8.2013).
108. NCCN. (2013) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer. v. 4.2013. Dostęp: <http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/colorectal/english/rectal.pdf>.
109. NCCN. (2013) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. v. 3.2013. Dostęp: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
110. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2017 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2017/04/zalacznik-do-obwieszczenia-1.pdf> (13.6.2017).
111. EMA. ChPL Vectibix (Panitumumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf (12.6.2017).
112. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 30 marca 2017 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2017/45/akt.pdf (13.6.2017).
113. ChPL Avastin (Bewacyzumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf (13.6.2017).
114. ChPL Erbitux (Cetuximab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf (13.6.2017).
115. ChPL 5-Fluorouracil-Ebewe (5-Fluorouracyl). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9034> (14.6.2017).
116. ChPL Fluorouracil medac (5-Fluorouracyl). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9321> (14.6.2017).
117. ChPL Calciumfolinat-Ebewe (Leukoworyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1249> (14.6.2017).
118. ChPL Leucovorin Ca Teva (Leukoworyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22524> (14.6.2017).
119. ChPL Calcium folinate Sandoz (Leukoworyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35593> (14.6.2017).

120. ChPL Calcium Folate Kabi (Leukoworyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35711> (14.6.2017).
121. ChPL Campto (Irynotekan) 20mg/ml. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=7928> (19.6.2017).
122. ChPL Irinotecan Accord (Irynotekan). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34153> (19.6.2017).
123. ChPL Oxaliplatin-Ebewe (Oksaliplatyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17362> (19.6.2017).
124. ChPL Oxaliplatinum Accord (Oksaliplatyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23092> (19.6.2017).
125. ChPL Oxaliplatin Teva (Oksaliplatyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=18253> (19.6.2017).
126. ChPL Oxaliplatin Kabi (Oksaliplatyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23134> (19.6.2017).
127. ChPL Xeloda (Kapecytabina). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf (19.6.2017).
128. EMA. ChPL Capecitabine Accord (Kapecytabina). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002386/WC500126897.pdf (19.6.2017).
129. ChPL Capecitabine Glenmark (Kapecytabina). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28454> (19.6.2017).
130. EMA. ChPL Ecansya (Kapecytabina). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002605/WC500126966.pdf (19.6.2017).
131. ChPL Symloda (Kapecytabina) 500mg. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28327> (19.6.2017).
132. ChPL Symloda (Kapecytabina) 150mg. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28326> (19.6.2017).
133. ChPL Vopecidex (Kapecytabina). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=16488> (19.6.2017).
134. ChPL UFT (Tegafur, uracyl). Dostęp: <http://www.leki-informacje.pl/content/uft> (19.6.2017).
135. ChPL Tomudex (Raltitrexed). Dostęp: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/2307> (19.6.2017).
136. ChPL Teysono. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001242/WC500104415.pdf.
137. EMA. ChPL Lonsurf (Triflurydyna, tipiracyl). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003897/WC500206246.pdf (19.6.2017).
138. AOTMiT. (2014) Rekomendacja nr 140/2014 Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Vectibix (panitumumab), 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, kod EAN 590999064653, kod EAN 590999064655, w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-20)”. Dostęp: http://bip.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/assets/files/hta/zlecenia/2014/057/REK/RP_140_2014_Vectibix.pdf (5.6.2017).
139. AOTMiT. (2011) Rekomendacja nr 59/2011 Prezesa AOTM w sprawie zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab” ze sposobu finansowania w ramach katalogu substnacji czynnych w chemioterapii na finansowanie w ramach programu zdrowotnego. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-72-2011-cetuksymab/R_59_2011_Cetuksymab.pdf.
140. AOTMiT. (2011) Rekomendacja nr 57/2011 Prezesa AOTM w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-71-2011-bewacyzumab/R_57_2011_Avastin.pdf.
141. PBAC. (2015) PBAC meeting - positive recommendation. Panitumumab (Vectibix). Dostęp: www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/panitumumab-psd-march-2015.docx (5.6.2017).
142. CADTH. (2015) Panitumumab (Vectibix) mCRC – final recommendation. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_panitumumab_vectibix_mcrf_fn_rec.pdf (5.6.2017).
143. HAS. (2014) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania leku panitumumab (Vectibix) [CT13386]. Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/vectibix_en_ct13386.pdf (5.6.2017).

144. Scottish Medicines Consortium (SMC). (2015) Final recommendation for panitumumab (Vectibix). Indication: wild-type RAS metastatic colorectal cancer first-line (1082/15). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/panitumumab_Vectibix_Non_Submission_FINAL_June_2015_for_website.pdf (5.6.2017).
145. Scottish Medicines Consortium (SMC). (2012) Final recommendation for panitumumab (Vectibix). Indication: metastatic colorectal cancer (769/12). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/panitumumab_Vectibix_Non_Submission_FINAL_for_website.pdf (5.6.2017).
146. PBAC. (2006) PBAC outcomes - positive recommendations. Fluorouracyl. Australian Government Department of Health and Ageing Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2006-07/positive-recommendations> (29.8.2013).
147. PBAC. (2003) PBAC outcomes - positive recommendations. Oksaliplatyna, fluorouracyl, folinian wapnia. Australian Government Department of Health and Ageing Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2003-12/positive-recommendations> (29.8.2013).
148. PBAC. (2011) PBAC outcomes - positive recommendations. Folinian wapnia. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-03/positive-recommendations> (29.8.2013).
149. HAS. (2006) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania folinianu wapnia [CT032554]. Dostęp: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032554.pdf>.
150. PBAC. (2004) PBAC outcomes - positive recommendations. Irinotecan. Dostęp: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/F1D0040099FA337CCA256F180046C46D/\\$File/positive_jul04.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/F1D0040099FA337CCA256F180046C46D/$File/positive_jul04.pdf).
151. NICE. (2003) Guidance on the use of capecitabine and tegafur with uracil for metastatic colorectal cancer (TA61). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta61> (29.8.2013).
152. Scottish Medicines Consortium (SMC). (2008) Final recommendation for capecitabine (Xeloda). Wild-type RAS metastatic colorectal cancer (507/08). Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/capecitabine__Xeloda__FINAL_September_2008..doc_for_website.pdf.
153. HAS. (2011) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania leku kapecytabina [CT7916]. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/xeloda_-_ct7916.pdf.
154. HAS. (2009) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania leku kapecytabina [CT6576]. Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/xeloda_-_ct-6576.pdf.
155. HAS. (2005) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania leku kapecytabina [CT031794]. Dostęp: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031794.pdf>.
156. PBAC. (2008) PBAC public summary document. Kapecytabina (Xeloda) w skojarzeniu z oksaliplatyną (schemat XELOX). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-11/pbac-psd-capecitabine-nov08.pdf>.
157. HAS. (2006) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania leku kapecytabina [CT2250]. Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct_2250_xeloda_ang.pdf (6.6.2017).
158. PBAC. (2008) PBAC outcomes – positive recommendations. Oksaliplatyna i kapecytabina (Xeloda). Australian Government Department of Health and Ageing Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2008-11/positive-recommendations>.
159. NICE. (2002) The clinical effectiveness and cost effectiveness of irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed for colorectal cancer (TA33). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta33> (29.8.2013).
160. NICE. (2005) Colorectal cancer (advanced) - irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed (TA93). Guidance/Technology Appraisals, Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta93> (29.8.2013).
161. EMA. EMA: ChPL Vectibix (Panitumumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf.
162. (2011) Wytyczne NICE. Colorectal cancer (CG131) - Evidence review. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13597/57047/57047.pdf>.
163. Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C-18 - C-20). Załącznik B4. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (20.6.2017).
164. IKAR pro. Internetowe Kompendium Analiz Refundacyjnych z Prognozowaniem. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/>.
165. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (21.6.2017).

166. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-20). Analiza weryfikacyjna AOTM. Nr: AOTM-OT-4351-7/2014. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/057/AWA/57_AWA_OT_4351_7_Vectibix_\[panitumumab\]_2014.05.22.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/057/AWA/57_AWA_OT_4351_7_Vectibix_[panitumumab]_2014.05.22.pdf) (21.6.2017).

13. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Tabela 1.	Liczba chorych z rozpoznaniem raka jelita grubego oraz liczba zgonów z powodu raka jelita grubego w 2014 roku w Polsce, Krajowy Rejestr Nowotworów [9].....	9
Tabela 2.	Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi raka jelita grubego na podstawie rejestrów europejskich.....	11
Tabela 3.	Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi raka jelita grubego na podstawie badań epidemiologicznych.....	11
Tabela 4.	Odsetek pacjentów z rakiem jelita grubego, u których występują lub nie występują mutacje w obrębie rodziny genów RAS (KRAS lub NRAS) oraz mutacja BRAF	12
Tabela 5.	Klasyfikacja TNM raka jelita grubego według UICC/AJCC (7. edycja z 2010 roku) [48]....	14
Tabela 6.	Ocena zaawansowania klinicznego raka jelita grubego wg różnych systemów klasyfikacji [48].....	15
Tabela 7.	Najczęstsze objawy raka jelita grubego [51].....	16
Tabela 8.	Umieszczenie i częstość przerzutów u chorych na raka jelita grubego [57, 58].....	17
Tabela 9.	Przedstawione przez polskie wytyczne (PTOK 2013), przykładowe schematy chemioterapii wraz z dawkowaniem, stosowane w leczeniu mCRC [51].....	20
Tabela 10.	Wybrane schematy FOLFOX w leczeniu mCRC.....	21
Tabela 11.	Zalecenia dotyczące stosowania wariantów schematu FOLFOX w I linii mCRC.....	22
Tabela 12.	Przeglądy systematyczne oceniające zastosowanie PFS i ORR jako surogatów	25
Tabela 13.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w I linii leczenia mCRC	27
Tabela 14.	Schematy chemioterapii oraz leki w monoterapii zalecane przez wytyczne leczenia I linii mCRC	28
Tabela 15.	Wybór terapii w I linii leczenia mCRC w zależności od celu terapii. [75]	32
Tabela 16.	Schematy zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej w I linii leczenia mCRC	36
Tabela 17.	Status rejestracyjny i refundacyjny leków zalecanych przez wytyczne do stosowania w leczeniu I linii mCRC	38
Tabela 18.	Schematy zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej w I linii leczenia mCRC oraz uzasadnienie wyboru potencjalnych komparatorów	41
Tabela 19.	Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania leków stosowanych w I linii leczenia mCRC	43
Tabela 20.	Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem PMAB w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią [111]	46
Tabela 21.	Preparaty PMAB dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [112].....	46
Tabela 22.	Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem 5-FU w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią [115, 116]	49
Tabela 23.	Preparaty fluorouracylu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [112]	50
Tabela 24.	Przykładowe schematy leczenia stosowane u dorosłych pacjentów	51
Tabela 25.	Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem LV w skojarzeniu z 5-FU [117–120]	52
Tabela 26.	Preparaty folinianu wapnia (leukoworyny) dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [112]....	53
Tabela 27.	Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem irynotekanu w monoterapii lub terapii skojarzonej [121, 122]	55
Tabela 28.	Preparaty irynotekanu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [112]	55
Tabela 29.	Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem kapecytabiny w monoterapii lub w terapii skojarzonej [127–133].....	58
Tabela 30.	Preparaty kapecytabiny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [112].....	59
Tabela 31.	Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem oksaliplatyny w połączeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym lub w skojarzeniu z chemioterapią [123–126]	62
Tabela 32.	Preparaty oksaliplatyny dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [112]	62
Tabela 33.	Wyniki porównania pośredniego MTC schematu FOLFOX z pozostałymi schematami standardowej chemioterapii w I linii leczenia mCRC [107].....	65
Tabela 34.	Wybrane schematy chemioterapii w leczeniu mCRC (wytyczne PTOK) [51]	66

Tabela 35. Ceny leków refundowanych stosowanych w ramach chemioterapii mCRC [110].....	66
Tabela 36. Szacunkowe koszty jednego cyklu terapii dla schematów chemioterapii stosowanych w I linii mCRC ^a [110]	71
Rysunek 1. Chorobowość jednoroczna, 3-letnia i 5-letnia na nowotwór okrężnicy (C18–C19) w Polsce w 2012 roku (w tys. osób) [8]	8
Rysunek 2. Standaryzowane współczynniki zachorowalności na wybrane nowotwory złośliwe u obu płci w Polsce i w Europie (EU 28, 2012 rok) [12, 13].....	10
Rysunek 3. Standaryzowane współczynniki umieralności na wybrane nowotwory złośliwe u obu płci w Polsce i w Europie (UE-28, 2012 rok) [14, 15]	10
Rysunek 4. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z rakiem jelita grubego [60]	18
Rysunek 5. Mechanizm działania PMAB. Źródło: Gemmete 2011 [92]	24
Rysunek 6. Schematy FOLFOX, FOLIRI, XELOX i substancje wchodzące w ich skład.....	47
Rysunek 7. Schemat porównań bezpośrednich w badaniach włączonych do analizy w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie (ORR) i PFS [107]	64