

Avastin® (bewacyzumab)
w leczeniu pierwszej linii
zaawansowanego raka jelita grubego
- analiza problemu decyzyjnego

Institut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, lipiec 2017



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	3
Indeks skrótów.....	4
Streszczenie	6
1. Cel i metodyka	8
2. Populacja	9
2.1. Opis problemu zdrowotnego.....	9
2.1.1. Populacja docelowa.....	9
2.2. Definicje i wskaźniki epidemiologiczne	11
2.3. Etiologia i patogenezę	12
2.4. Genetyczne zróżnicowanie.....	13
2.5. Obraz kliniczny - umiejscowienie i objawy	14
2.6. Rozpoznanie	15
2.7. Przebieg naturalny	15
2.8. Stopień zaawansowania choroby i rokowanie	16
2.9. Niezaspokojone potrzeby – problem zdrowotny w perspektywy zdrowia publicznego	18
2.10. Istniejąca praktyka w leczeniu raka jelita grubego.....	19
2.11. Polska praktyka kliniczna.....	21
2.12. Wytoczne postępowania klinicznego	23
3. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji	27
3.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji	30
4. Interwencje opcjonalne	34
4.1. Wybór interwencji opcjonalnej	34
4.2. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce	35
5. Wyniki zdrowotne.....	36
6. Typ badania	37
7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)	38
8. Załączniki	40
8.1. Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów	40
8.2. Charakterystyka leków skojarzonych z bewacyzumabem w ocenianej interwencji	41
8.3. Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych	46
8.4. Stan finansowania alternatywnych technologii medycznych w ramach leczenia I linii mCRC w Polsce	48
8.5. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w ramach prac nad analizą	57
9. Piśmiennictwo	63
10. Spis tabel	67

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
██████████	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy • Opis problemu zdrowotnego • Przegląd badań epidemiologicznych • Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji • Charakterystyka interwencji • Opracowanie schematu PICO(S) • Opracowanie dokumentu
██████████	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego • Charakterystyka komparatorów • Opracowanie schematu PICO(S) • Opracowanie dokumentu
██████████	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej • Koordynator prac
██████████	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: lipiec 2017 r.

© *Copyright by* Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: *Roche Polska Sp. z o.o.*

INDEKS SKRÓTÓW

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AXI	Aksytynib
B	Bewacyzumab
bd	Brak danych
C	Cetuksymab
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CER	Cediranib
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRC	Rak jelita grubego (<i>colorectal cancer</i>)
CT	Chemioterapia
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
FOLFOX-4	5-Fluorouracyl + folinian wapnia + oksaliplatyna
FOLFIRI	5-Fluorouracyl + folinian wapnia + irynotekan
FOLFOXIRI	5-Fluorouracyl + folinian wapnia + oksaliplatyna + irynotekan
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
5-FU	5-Fluorouracyl
FL	5-fluorouracyl + folinian wapnia
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
IFL	5-fluorouracyl + folinian wapnia + irynotekan
IRI	Irynotekan
KAP	Kapecytabina
m-c	miesiące
mCRC	Rak jelita grubego z przerzutami (<i>metastatic colorectal cancer</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OXA	Oksaliplatyna
OS	Przeżycie całkowite (<i>overall survival</i>)
P	Panitumumab
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PFS	Czas wolny od progresji choroby (<i>progression free survival</i>)
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICOS	populacja, interwencja, komparator, punkt końcowy, rodzaj badania
PLC	placebo
pts	pacjenci
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (<i>randomized controlled trial</i>)
r.ż.	rok życia
SEER	<i>Surveillance Epidemiology and End Results</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TTP	czas do progresji (<i>time to progression</i>)
TTTF	Czas do niepowodzenia leczenia (<i>time to treatment failure</i>)
vs	Versus

wg	Według
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organisation</i>)
ww	Wyżej wymienione
XELOX	Kapecytabina + oksaliplatyna
XELIRI	Kapecytabina + irynotekan

STRESZCZENIE

Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych dla bewacyzumabu (Avastin®, opakowania zawierające koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 100 mg/4 ml i 400 mg/16 ml) [1] podawanego w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (mCRC) lub w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI w I linii leczenia u pacjentów z mCRC z mutacją aktywującą BRAF, zgodnie z wnioskiem o jego refundację w ramach proponowanych zmian w aktualnym programie lekowym. Zgodnie ze schematem PICO(S) sprecyzowano: populację docelową, interwencję ocenianą, komparatory, wyniki zdrowotne oceniane w ramach analizy efektywności klinicznej oraz typ badań klinicznych, które będą stanowić kryteria selekcji w przeglądzie systematycznym.

Populacja docelowa

Populację docelową zdefiniowano w oparciu o wskazanie wymienione we wniosku refundacyjnym (rozszerzenie populacji w obowiązującym od 1 lipca 2017 roku programie lekowym B.4. [2, 3]), oraz zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania bewacyzumabu.

Wnioskowana populacja zawiera się w populacji określonej we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Avastin® i obejmuje bewacyzumab w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (mCRC):

1. w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI u chorych:
 - bez mutacji w genach KRAS lub NRAS (RAS WT);
 - u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną.
2. w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOXIRI u chorych:
 - z obecną mutacją aktywującą w genie BRAF (BRAF+),
 - u których wcześniej nie stosowano chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną.

Interwencja oceniana

Interwencję ocenianą stanowi produkt leczniczy Avastin® (bewacyzumab; opakowania zawierające koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 100 mg/4 ml i 400 mg/16 ml bewacyzumabu) dostępny w postaci koncentratu o stężeniu 25 mg/ml do sporządzania roztworu do infuzji, który jest stosowany w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie.

Dawkowanie bewacyzumabu jest zgodne z dawkowaniem określonym w ChPL [1].

Komparator

Wybór komparatora został oparty o nowe wytyczne AOTMiT z sierpnia 2016 roku oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań. Podejmując decyzję o wyborze komparatora wzięto pod uwagę m.in. istniejącą praktykę, która może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję, oraz refundowaną technologię opcjonalną. Ponadto, uwzględniono kwestie takie jak: zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego oraz opinię eksperta medycznego. W oparciu o przeanalizowane informacje za adekwatne komparatory dla ocenianej interwencji uznano:

- cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie FOLFIRI (C+FOLFIRI) - populacja ogólna chorych z mCRC RAS WT,
- dowolną chemioterapię zalecaną przez aktualne wytyczne kliniczne (FOLFIRI, FOLFOXIRI, FOLFOX, XELOX) - populacja pacjentów z mCRC z mutacją aktywującą BRAF.

Wyniki zdrowotne:

Biorąc pod uwagę specyfikę analizowanego problemu zdrowotnego i charakter choroby, uwzględniono następujące punkty końcowe, które będą oceniane w analizie efektywności klinicznej: całkowite przeżycie

(*overall survival, OS*), przeżycie wolne od progresji choroby (*progression-free survival, PFS*) lub czas do progresji choroby (*time to progression*), odpowiedź guza na leczenie (*response rate*) w tym obiektywną odpowiedź na leczenie (*objective response - ORR*), całkowitą (*complete response - CR*) oraz częściową odpowiedź na leczenie (*partial response - PR*); stabilizacja choroby (*disease stabilization*), progresja choroby (*disease progression*), zgony, wtórna resekcja przerzutów oraz bezpieczeństwo (przerwanie leczenia, działania niepożądane). Wyboru punktów końcowych dokonano w oparciu o wytyczne EMA oraz na podstawie odnalezionych źródeł naukowych.

Typ badania

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT do analizy włączone zostaną badania z randomizacją (RCT) charakteryzujące się najwyższą wiarygodnością wewnętrzną i dostępne w pełnej wersji tekstowej lub na podstawie danych z abstraktów lub posterów konferencyjnych, w przypadku nowych nieopublikowanych jeszcze danych istotnych z punktu widzenia efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

1. CEL I METODYKA

Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych dla bewacyzumabu (Avastin®, opakowania zawierające koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 100 mg/4 ml i 400 mg/16 ml) [1] podawanego w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (mCRC) RAS WT lub w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI w I linii leczenia u pacjentów z mCRC z mutacją aktywującą w genie BRAF, zgodnie z wnioskiem o jego refundację w ramach proponowanych zmian w aktualnym programie lekowym [3].

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [4], w schemacie PICOS, tj. określając populację docelową (P, ang. *population*), interwencję wnioskowaną (I, ang. *intervention*), interwencje opcjonalne – komparatory (C, ang. *comparator*) i wyniki zdrowotne, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy efektywności klinicznej (O, ang. *outcomes*) oraz rodzaj uwzględnionych badań klinicznych (S, ang. *study*), które będą stanowić kryteria selekcji w analizie efektywności klinicznej – przeglądzie systematycznym.

Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalnoprawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [5, 6] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W analizie problemu decyzyjnego wykonano ponadto:

- przegląd najważniejszych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji dotyczących refundacji ocenianej interwencji ze środków publicznych;
- analizę produktów leczniczych finansowanych w Polsce oraz innych stosowanych w praktyce klinicznej w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego (raka okrężnicy i/lub odbytnicy) z przerzutami (mCRC).

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

2. POPULACJA

2.1. Opis problemu zdrowotnego

ICD-10: C18 (nowotwór złośliwy jelita grubego),

C19 (nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego),

C20 (nowotwór złośliwy odbytnicy)

2.1.1. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego (rakiem okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20), zdefiniowane zgodnie z wnioskowanymi zmianami dla funkcjonującego obecnie programu lekowego [3].

Zgodnie z projektowanym programem lekowym [3], aby rozpocząć leczenie I linii zaawansowanego raka jelita grubego schematem z udziałem bewacyzumabu chorzy powinni spełnić łącznie następujące kryteria kwalifikacji:

1. histologicznie potwierdzony rak jelita grubego;
2. uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania);
3. niemożliwe radykalne leczenie operacyjne;
4. brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej;
5. wcześniejsze stosowanie chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną – w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI;
6. wcześniejsze niestosowanie chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną – w przypadku stosowania bewacyzumabu z chemioterapią według schematu FOLFOXIRI;
7. obecna mutacja w genie BRAF – w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOXIRI;
8. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST;
9. stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO;
10. wiek powyżej 18. roku życia;
11. wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:
 - liczba płytek krwi większa lub równa $1,5 \times 10^5/\text{mm}^3$,
 - bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$,
 - stężenie hemoglobiny większe lub równe $10,0 \text{ g/dl}$;
12. wskaźniki czynności wątroby i nerek:
 - stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),

- aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy,
- stężenie kreatyniny w granicach normy;
- 13. możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematów FOLFOXIRI lub FOLFIRI;
- 14. wykluczenie ciąży;
- 15. przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego);
- 16. przeciwwskazania do zastosowania bewacyzumabu – niżej wymienione – nieobecne:
 - nieusunięta pierwotna zmiana nowotworowa w jelicie grubym (chorzy kwalifikowani do leczenia bewacyzumabem muszą mieć wykonaną resekcję pierwotnej zmiany w jelicie grubym),
 - czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy,
 - niestabilne nadciśnienie tętnicze,
 - niestabilna choroba niedokrwienna serca,
 - naczyniowe choroby ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie,
 - wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia,
 - stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień,
 - stosowanie leków przeciwkrzepliwych lub antyagregacyjnych (dopuszczalne jest podawanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej),
 - niegojące się rany,
 - zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia,
 - białkomocz (z wyjątkiem stopnia 1 wg CTCAE),
 - alergia na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Populacja wnioskowana jest zgodna z wymienionymi powyżej kryteriami włączenia do projektowanego programu lekowego.

Zgodnie z kryteriami włączenia do projektowanego programu lekowego populacja wskazana we wniosku o refundację obejmuje trzy grupy chorych leczonych bewacyzumabem w I linii leczenia:

1. w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI:
 - u pacjentów bez mutacji w genie KRAS lub NRAS (RAS WT), u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną (pacjenci zdiagnozowani w stadiach I-III z późniejszym rozsiewem choroby)
2. w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOXIRI:
 - u pacjentów z obecną mutacją w genie BRAF, u których wcześniej nie stosowano chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną (pacjenci zdiagnozowani w stadiach I-III z późniejszym rozsiewem choroby).
3. w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOXIRI:

- u pacjentów z obecną mutacją w genie BRAF, u których wcześniej nie stosowano żadnej chemioterapii uzupełniającej (pacjenci nowo zdiagnozowani w IV stopniu zaawansowania).

Szczegółowy opis oszacowania populacji zamieszczono w BIA. [7]

2.2. Definicje i wskaźniki epidemiologiczne

Rak jelita grubego (okrężnicy oraz odbytnicy) to nowotwór złośliwy rozwijający się w okrężnicy, wyrostku robaczkowym lub odbytnicy. W Europie należy do najczęstszych typów nowotworów, odpowiada za około 13% zachorowań – odliczając natomiast typowe dla płci nowotwory, czyli raka sutka i raka prostaty, w większości krajów jest to dominujący nowotwór [8].

Obserwuje się duże zróżnicowanie, jeśli chodzi o występowanie choroby na świecie. Polska należy do grupy państw gdzie zachorowalność na raka jelita grubego jest wysoka (co jest typowe dla krajów rozwiniętych) i stale rosnąca, co z kolei jest charakterystyczne dla Europy Wschodniej i społeczeństw o wzrastającym poziomie życia [9]. Nowotwory złośliwe okrężnicy (IDC C18) stanowią od 6 do 7% (odpowiednio dla kobiet i mężczyzn), a nowotwory odbytnicy (ICD C19-C20) od 5,4% do 3,8% u mężczyzn i kobiet [11, 12]. Wzrost zapadalności i umieralności na te nowotwory w Polsce cechuje mężczyzn, przy stabilnej lub spadającej zapadalności i umieralności u kobiet [9].

Ogółem, w roku 2011 w Polsce liczba nowozdiagnozowanych pacjentów z rakiem jelita grubego wyniosła 16126 przypadków [10]. Szacuje się, że zachorowalność na CRC w Polsce będzie nadal wzrastać, a w roku 2025 osiągnąć może poziom 24600 nowych zachorowań [10]. Standaryzowane współczynniki zachorowalności w 2010 roku wynosiły 17,6/100 000/rok dla kobiet oraz 29,6/100 000/rok wśród mężczyzn. [11, 12]

Rak jelita grubego stanowił w 2012 drugą (u mężczyzn) lub trzecią (u kobiet) przyczynę zgonów wywołanych nowotworami w Polsce [8]. W 2011 roku liczba zgonów z powodu raka jelita grubego (ICD-C: 18-20) wynosiła 10663 [10]. 5-letnie przeżycie chorych z CRC w Polsce jest średnio o kilkanaście punktów procentowych niższe w porównaniu z danymi z Krajów Europy Zachodniej. [29] Bazując na danych zamieszczonych w raportach Centrum Onkologii stwierdza się, iż wśród pacjentów zdiagnozowanych w latach 2003-2005, 5-letnie przeżycie wynosiło około 48,8% dla nowotworów okrężnicy i 47,7% dla nowotworów odbytnicy [11, 12].

Bazując na danych literaturowych szacuje się że w chwili rozpoznania około 30% chorych znajduje się w IV stadium zaawansowania. [27] 5-letnie przeżycie w tej grupie pacjentów wynosi około 5%. [28]

Oszacowanie liczebności populacji

Szczegółowe dane dotyczące powyższego oszacowania przedstawiono w dokumencie: *Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego – analiza wpływu na system ochrony zdrowia* [7].

Oszacowana liczba pacjentów:

- obejmujących wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach zgodnie z ChPL, wynosi 21990 (na rok 2017), 22364 (na rok 2018) i 22738 (na rok 2019) i 23113 (na rok 2020);
- obejmujących pacjentów z docelowej populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym wynosi:
 - dla ogólnej populacji pacjentów z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, otrzymujących chemioterapię I linii w stadium rozsiewu, którzy stosowali wcześniej chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną z nieobecną mutacją w genach KRAS, NRAS: 254 (na rok 2017), 260 (na rok 2018) i 267 (na rok 2019);
 - dla pacjentów z obecną mutacją w genie BRAF z przerzutami po wcześniejszym leczeniu uzupełniającym, otrzymujących chemioterapię I linii w stadium rozsiewu, którzy nie stosowali

wcześniej chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną: 57 (na rok 2017), 58 (na rok 2018) i 60 (na rok 2019);

- dla pacjentów z rakiem jelita grubego z obecną mutacją w genie BRAF, diagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujących się do leczenia systemowego, u których niemożliwe jest radykalne leczenie operacyjne, w stanie sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO oraz z wykonaną resekcją pierwotnej zmiany w jelicie grubym: 179 (na rok 2017), 184 (na rok 2018) i 188 (na rok 2019);
- zatem łącznie dla trzech ww. populacji: 490 (na rok 2017), 502 (na rok 2018) i 515 (na rok 2019).

W 2016 roku 2 025 pacjentów otrzymało bewacyzumab, w ramach dwóch funkcjonujących programów lekowych, we wskazaniach innych niż wnioskowane [13].

2.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia raka jelita grubego nie została dotychczas dokładnie zbadana. Szacuje się że około 65-85% przypadków to raki występujące sporadycznie, pozostała część to raki mające podłoże genetyczne. Do najczęściej występujących zespołów uwarunkowanych przez mutacje genowe należą:

- dziedziczny rak jelita grubego bez polipowatości (ang. hereditary adenomatous polyposis colorectal cancer): związany z mutacjami genów MLH1, MSH2 lub MSH6,
- rodzinna polipowatość gruczołakowata (ang. familial adenomatous polyposis; FAP) związana z mutacjami genu APC, które to prowadzą do rozrostu nabłonka gruczołowego i powstania gruczołaka, a następnie do przemiany złośliwej w wyniku inaktywacji onkogenów – KRAS. W raku jelita grubego z przerzutami częstość występowania mutacji genu KRAS wynosi od 30 do 50%.
- zespół polipowatości młodzieńczej (zespół Peutza i Jeghersa) [14].

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

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

- epidemiologiczne – wiek (szczyt zachorowalności przypada na 75 r.ż.), masa ciała oraz aktywność fizyczna (otyłość oraz niska aktywność fizyczna zwiększa ryzyko wystąpienia raka), rasa biała, czynniki geograficzne (największą zapadalność obserwuje się w krajach północnej Europy).
- jelitowe (wrzodziejące zapalenie jelit oraz choroba Crohna - Leśniowskiego zwiększają ryzyko wystąpienia choroby),
- dietetyczne (zwiększona zawartość tłuszczów w diecie oraz alkohol zwiększają ryzyko raka, podczas gdy wapń wykazujący efekt protekcyjny)
- mieszane (obecność ureterosigmoidostomii, przebycie cholecystektomii lub RHT) [33].

2.4. Genetyczne różnicowanie

Tło genetyczne nowotworów jelita grubego należy do czynników determinujących nie tylko prognozę, ale też podatność lub oporność na celowane terapie molekularne. Jednym z głównych szlaków sygnałowych, którymi usiłuje się manipulować w celu hamowania rozrostu guzów jelita grubego, jest zależna od aktywacji receptora dla epidermalnego czynnika wzrostu (EGFR) transdukcja sygnału poprzez MAPK (ang. *mitogen activated protein kinase*). Przez użycie monoklonalnych przeciwciał, takich jak cetuximab i panitumumab, blokuje się miejsce wiążące ligand na cząsteczce receptora, w antagonizując w ten sposób sygnalizację pochodzącą od EGFR. [15]

Szybko jednak odkryto, że część pacjentów nie reaguje na leczenie przeciwciałami skierowanymi przeciwko EGFR. Oporność ta jest związana z aktywującymi mutacjami – najczęściej w genach z rodziny RAS, kodujących GTPazy, zaangażowane w transdukcję sygnału pochodzącego od EGFR. Mutacje te powodują konstytutywną aktywację funkcji enzymatycznej białek RAS, niezależnie od wiązania ligandów do receptora EGF. Najśliniej związane z opornością na blokadę receptora EGF geny to KRAS i NRAS, w których zidentyfikowano szereg potencjalnych mutacji istotnych klinicznie. [16]

Obecnie większość wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w zaawansowanym raku jelita grubego zaleca genotypowanie próbek guza w celu wykrycia obecności mutacji w genach KRAS i NRAS i odpowiedni do wyniku dobór terapii, w szczególności rezygnację z przeciwciał anty-EGFR u pacjentów z aktywującymi mutacjami RAS [17, 18, 19, 20]. Istnieje również długa lista genów, których genotypowanie będzie być może zalecane w przyszłości, są to elementy szlaku MAPK lub inne geny związane z odpowiedzią na stymulację EGFR. Stosunkowo najwięcej dowodów wskazujących na użyteczność w prognozowaniu lub doborze terapii istnieje dla genu BRAF, należącego do rodziny RAF – genów kodujących białka o aktywności kinaz serynowo-treoninowych. Podobnie jak w przypadku rodziny RAS, konstytutywna aktywacja BRAF mogłaby potencjalnie wywoływać oporność na leczenie skierowane przeciwko EGFR omijając blokadę tego receptora. Kwestia ta pozostaje jednak na razie kontrowersyjna: niektóre wytyczne kliniczne zalecają przed wyborem terapii anty-EGFR wykonywanie badań pod kątem mutacji BRAF [17, 18], inne – w szczególności europejskie i amerykańskie wytyczne ASCO i ESMO – stwierdzają, że pomimo dowodów na użyteczność tego badania w prognozowaniu, dowody na użyteczność zmutowanego BRAF jako markera oporności na leczenie anty-EGFR są jeszcze niewystarczające dla takiej rekomendacji [19, 20]. Ten ostatni pogląd jest jednak krytykowany jako zbyt ostrożny, na podstawie metaanalizy badań klinicznych, w których stosowano schematy terapeutyczne zawierające przeciwciała anty-EGFR w populacji pacjentów jednocześnie: bez mutacji w genach RAS (w szczególności KRAS) oraz bez mutacji lub z mutacją w genie BRAF, obserwując znacząco słabszą odpowiedź i gorsze wyniki w tej drugiej grupie [21].

Na podstawie badania Masi 2010 [22] nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie dla parametrów skuteczności pomiędzy populacją BRAF WT i populacją z mutacją BRAF, co wskazuje na brak wartości rokowniczej tego czynnika u pacjentów z mCRC leczonych bewacyzumabem z FOLFOXIRI u pacjentów nieleczonych wcześniej.

Dla analizy istotności rodzin genów RAS i RAF oraz związanych z nimi mutacji w leczeniu raka jelita grubego ważna jest częstotliwość ich występowania. Najczęstsze mutacje związane z opornością na celowaną terapię anty-EGFR to podstawienia w kodonach 12 i 13 genu KRAS, razem występujące w 42,5% badanych próbek. U pacjentów nieobarczonych żadną z tych mutacji (KRAS-wild type), około 7% posiadało mutacje w innych loci związanych z KRAS, około 5% było nosicielami mutacji w genie NRAS, a ponad 15% posiadało mutacje w genie BRAF, szczególnie substytucję V600E. Odpowiada to częstotliwości około 9% w ogólnej populacji wszystkich guzów. [23]

2.5. Obraz kliniczny - umiejscowienie i objawy

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

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

- Rak gruczołowy (*adenocarcinoma*),
- Rak gruczołowo-śluzowy (*adenocarcinoma mucinosum*),
- Rak śluzowo-komórkowy (*carcinoma mucocellulare*),
- Rak płaskonabłonkowy (*carcinoma planoepitheliale*),
- Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy (*carcinoma adenosquamosum*),
- Rak niezróżnicowany (*carcinoma nondifferentiatum*)
- Rak niesklasyfikowany. [14]

Objawy kliniczne raka jelita grubego zależą od jego umiejscowienia oraz stopnia zaawansowania, pojawiają się one późno, głównie w zaawansowanych okresach rozwoju, nierzadko po wieloletnim bezobjawowym okresie rozwoju nowotworu. Do nieprawidłowości stwierdzanych w badaniach laboratoryjnych należą: niedokrwistość, podwyższone stężenie CEA oraz pozytywny wynik na obecność krwi utajonej w kale. [33]

Tabela 1. Dolegliwości i objawy w zależności od umiejscowienia guza [30]

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

2.6. Rozpoznanie

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

- oglądanie okolicy odbytu,
- badanie palpacyjne,
- kolonoskopia,
- pobranie wycinka do badania histopatologicznego. [14]

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

Aby jednoznacznie określić stadium zaawansowania choroby należy przeprowadzić następujące badania:

- ultrasonografia (USG) i/lub komputerowa tomografia (CT) jamy brzusznej i miednicy,
- zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej (RTG) (projekcja tylna-przednia i boczna),
- przedoperacyjne oznaczenie poziomu antygenu rakopłodowego w surowicy (CEA),
- rutynowe badania laboratoryjne oraz badania czynności biochemicznej wątroby i nerek,
- badanie ginekologiczne u kobiet,
- badanie mikroskopowe stanowiące nieodzowną część pełnego rozpoznania: poza pobraniem wycinka zaleca się przeprowadzenie badania cytologicznego lub biopsji cienkoigłowej.

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

W przypadkach podejrzenia guza a stadium miejscowo zaawansowanym pomocne w rozpoznaniu będą: tomografia komputerowa, urografia oraz cystoskopia. W przypadku bólów kostno-stawowych wskazane jest wykonanie scyntygrafii kośćca i odpowiednich badań radiologicznych w celu określenia ich przyczyny. [14]

2.7. Przebieg naturalny

Rak jelita grubego rozwija się przez wiele lat. Czas od momentu pojawienia się nowotworu do jego wykrycia może wynosić nawet kilkanaście lat. Początkowo dochodzi do rozrostu guza pierwotnego w obrębie organu, następnie poprzez naczynia krwionośne i/lub chłonne dochodzi do rozsiania się nowotworu do okolicznych węzłów chłonnych oraz narządów odległych. Ten typ nowotworu rozprzestrzenia się również drogą śródotrzewnową oraz perineuralnie (tj. wzdłuż włókien nerwowych). Istotną cechą nowotworu jest zdolność złuszczenia żywych komórek. Komórki te wykazują zdolność do zagnieżdżenia się i dalszego rozwoju i dlatego mogą stanowić załazek nowych, wtórnych ognisk raka. [14]

2.8. Stopień zaawansowania choroby i rokowanie

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

- (A) naciek nowotworowy ograniczony do błony śluzowej i podśluzowej (tzw. wczesny rak),
- (B1) naciek dochodzi do błony mięśniowej, ale jej nie przekracza,
- (B2 oraz B3) naciek obejmuje błonę surowiczą lub przechodzi przez całą grubość ściany jelita (B2) i penetruje do tkanek otaczających (B3), bez naciekania nowotworu na okoliczne węzły chłonne,
- (C1) nowotwór dochodzi do błony śluzowej, ale jej nie przekracza, jednakże stwierdza się obecności zmian przerzutowych w okolicznych węzłach chłonnych,
- (C2) rak przekracza błonę surowiczą, przechodząc przez ścianę jelita a okoliczne węzły chłonne są zajęte,
- (D) nowotwór jest miejscowo zbyt zaawansowany, aby było możliwe dokonanie resekcji, i/ lub stwierdza się przerzuty odległe. [14]

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

Tabela 2. Klasyfikacja TNM raka jelita grubego wg UICC (aktualizacja 2010) [33]

Charakterystyka	
T	Guz pierwotny
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak nienaciekający (<i>in situ</i>)
T1	Rak nacieka błonę podśluzową
T2	Rak nacieka błonę mięśniową właściwą
T3	Rak nacieka poza błonę mięśniową, nacieczona jest błona surowicza i/lub tłuszczowa tkanka okołojelitowa
T4a	Rak penetruje powierzchnie trzewnej otrzewnej
T4b	Guz nacieka inne narządy lub struktury
N	Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych
Nx	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N1a	Obecności przerzutu w jednym węźle chłonnym

Charakterystyka	
N1b N1c	Przerzuty w 2-3 węzłach chłonnych Depozyty komórek nowotworowych w warstwie podsukowiczej albo w niepokrytych otrzewną w tkankach okołookrężniczych lub okołodbytniczych, bez przerzutów do węzłów
N2a N2b	Przerzuty w 4-6 węzłach chłonnych Przerzuty w ≥ 7 węzłach chłonnych
M	Przerzuty odległe
M0	Brak obecności przerzutów odległych
M1a M1b	Obecne przerzuty odległe ograniczone do 1 narządu Przerzuty odległe w > 1 narządzie lub przerzuty do otrzewnej

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

Tabela 3. Stopnie klinicznego zaawansowania raka jelita grubego i odbytnicy wg UICC wraz z odsetkami przeżyć 5 letnich wg danych SEER [26, 33]

TNM	5-letnie przeżycie [33]	T	N	M	Astler-Coller
0	100%	Tis	N0	M0	
I	74 – 74,1%	T1	N0	M0	A
		T2	N0	M0	B1
IIA	64,5 -66,5%	T3	N0	M0	B2
IIB	51,6 - 58,6%	T4a	N0	M0	B2
II C	32,3 - 37,3%	T4b	N0	M0	B3
IIIA	73,1 - 74%	T1-T2	N1a-c	M0	C1
		T1	N2a	M0	
IIIB	45 - 46,3%	T3-T4a	N1a-c	M0	C1 lub C2
		T2-3	N2a		
		T1-2	N2b		
IIIC	28 – 33,4%	T4a	N2a	M0	C2 lub C3
		T3-T4a	N2b		
		T4b	N1-2		
IV	5,7 - 6 %	Każde T	Każde N	M1	D

Rokowanie w raku jelita grubego w dużej mierze zależy od stopnia zaawansowania choroby. Ponieważ około 80% wszystkich raków jelita grubego znajdują się w chwili rozpoznania w stadiach B, C oraz D odsetek 5-letnich przeżyć wynosi ~45%, a w Polsce 35%. [26] Dodatkowo rokowanie zależy również od stopnia złośliwości histologicznej. [14]

2.9. Niezaspokojone potrzeby – problem zdrowotny w perspektywie zdrowia publicznego

Rak jelita grubego (CRC) jest drugim i trzecim w kolejności nowotworem powodującym największą liczbę zgonów w EU wśród mężczyzn i kobiet, odpowiednio. Szacuje się, że w roku 2014 zmarło blisko 93000 mężczyzn i 75500 kobiet wskutek CRC. Ograniczona świadomość społeczeństwa, powoduje, iż Polska należy do krajów, w którym odsetek pacjentów będących w stadium rozsiały nowotworu w momencie rozpoznania jest jednym z najwyższych w Europie. W 2010 roku w Polsce odnotowano 44% wskaźnik 5-letnich przeżyć u pacjentów z tym nowotworem. Obserwuje się postępujący wzrost przeżycia chorych z CRC, jednak leczenia jak i rokowanie zależy od stopnia zaawansowania, umiejscowienia guza i ogólnego stanu pacjenta. [34] Radykalne leczenie chirurgiczne jest standardem dla tych pacjentów, u których nowotwór wykryto odpowiednio wcześniej, kiedy nie ma jeszcze przerzutów. Jednak pacjenci z zaawansowaną postacią CRC znajdujący się w IV stadium choroby zwykle stadium nieoperacyjnym, standardowe leczenie polega na chemioterapii łączonej z celowaną.

Produkt leczniczy Avastin® wiąże się z ludzkim naczyniowo-śródbłonkowym czynnikiem wzrostu (VEGF), odpowiedzialnym za wzrost naczyń krwionośnych. Łącząc się z VEGF, bewacyzumab powoduje zatrzymanie prawidłowego działania VEGF. W rezultacie komórki nowotworowe nie rozwijają własnego zaopatrzenia w krew, co pozbawia je zarówno tlenu jak i substancji odżywczych powodując w konsekwencji ich obumieranie. W oparciu o wyniki prac zaprezentowanych w niniejszym dokumencie, bewacyzumab jest terapią o szeroko udokumentowanej skuteczności oraz akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Dobór rodzaju chemioterapii, którą należy podać z bewacyzumabem ma tutaj istotne znaczenie, najlepsze rezultaty daje stosowanie bewacyzumabu w połączeniu ze schematem FOLFIRI w populacji pacjentów z mCRC w I linii leczenia.

Obecnie w Polsce w ramach programu lekowego B.4. we wnioskowanej populacji pacjentów z zaawansowanym CRC, u których leczenie chirurgiczne nie może zostać przeprowadzone, w I linii leczenia finansowane są: cetuksymab (anty-EGFR) w połączeniu z chemioterapią FOLFIRI (populacje KRAS WT, NRAS WT, BRAF WT) oraz bewacyzumab (anty-VEGF) w połączeniu z FOLFIRI (pacjenci z mutacją aktywującą w genie KRAS lub NRAS).

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi rekomendowane jest poszerzenie populacji, w której bewacyzumab+FOLFIRI powinien być stosowany, o pacjentów bez mutacji w genach RAS (RAS WT). Jest to istotne zwłaszcza w obliczu nowych danych z badań randomizowanych (analizy retrospektywne) [35, 36], które wskazują na wyższą skuteczność kliniczną B+FOLFIRI w porównaniu z C+FOLFIRI u pacjentów z guzem umiejscowionym w prawej części jelita. Pierwotna lokalizacja nowotworu (PTL), jak wskazują na to najnowsze badania, stanowi czynnik o wartości rokowniczej (biologiczny surogat) u pacjentów z rakiem jelita grubego (CRC), co wskazuje na potrzebę stratyfikacji pacjentów względem pierwotnej lokalizacji nowotworu w badaniach RCT. [37] Ponadto bewacyzumab wiąże się z mniejszym ryzykiem poważnych AEs (o stopniu nasilenia 3 lub więcej) w porównaniu z cetuksymabem, oba leki w skojarzeniu z FOLFIRI (odpowiednio 64% vs 71% na podstawie badania FIRE-3).

W ramach drugiej wnioskowanej populacji pacjentów z mCRC z mutacją w genie BRAF, zaleca się inną kombinację leków. Mutacja aktywująca w genie BRAF dotyczy ok 5 - 15% pacjentów z CRC [38]. W przerzutowym stadium choroby wiadomo, że mutacja BRAFV600E jest związana z gorszym rokowaniem pacjenta [39, 40]. Ponadto mutacja BRAF wpływa na wyższe wskaźniki przerzutów do otrzewnej u tych pacjentów w porównaniu do pacjentów bez mutacji BRAF (22% vs 14%; $p=0,003$). Również wykazano niższe prawdopodobieństwo stosowania II linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym CRC z tą mutacją po progresji po I linii leczenia (39% vs 60%, $p=0,002$). [41] Zgodnie z rekomendacjami w I linii leczenia u pacjentów z zaawansowanym CRC i mutacją BRAF schemat chemioterapii FOLFOXIRI, dla którego wykazano wysoką aktywność przeciwnowotworową przy akceptowalnym profilu toksyczności, powinien być stosowany z bewacyzumabem, a nie z przeciwciałami anty-EGFR na co wskazują wyniki badań klinicznych [38]. Schemat B+FOLFOXIRI jest rekomendowaną opcją terapeutyczną u pacjentów z mCRC i mutacją aktywującą w genie BRAF nie stosujących wcześniej chemioterapii między innymi przez ESMO [20].

Podsumowując, w populacji pacjentów nieoperacyjnych z mCRC rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do programu lekowego w I linii leczenia bewacyzumabem+FOLFIRI o pacjentów bez mutacji w genie KRAS i NRAS (RAS WT) pozwoli na udostępnienie drugiej opcji terapeutycznej, która jest związana z mniejszą toksycznością w porównaniu do terapii C+FOLFIRI (mniejsze ryzyko poważnych AEs o stopniu nasilenia ≥ 3 : zaburzeń skórnych, hipokalcemii czy hipomagnezemii).

Finansowane w ramach aktualnego programu lekowego opacje terapeutyczne nie pokrywają całej populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego. Brak finansowanej terapii dedykowanej I linii wśród pacjentom z mCRC z mutacją w genie BRAF stanowi niezaspokojoną potrzebę, która mogłaby zostać zrealizowana dzięki istniejącej i skutecznej opcji leczenia bewacyzumabem w połączeniu z FOLFOXIRI.

2.10. Istniejąca praktyka w leczeniu raka jelita grubego

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

Leczenie operacyjne [33]

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

- resekcję fragmentu jelita wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi zależnie od lokalizacji guza oraz unaczynienia jelita (resekcja odcinkowa, hemikolektomia, hemikolektomia poszerzona, kolektomia). Usuwa się wszystkie podejrzane węzły chłonne, węzeł szczytowy oraz widoczne zmiany poza zakresem resekcji – w raku okrężnicy bez przerzutów odległych,
- przy obecności resekcyjnych przerzutów (wątroba/płuco), wycięcie danego fragmentu odcinka jelita grubego z jednoczesną lub następową w wątrobie lub płucach,
- przy obecności synchronicznych nieresekcyjnych przerzutów do wątroby lub płuc, (ale możliwych do resekcji po CT), - rozpoczęciu indukcyjnej CT i po 2-3 miesiącach leczenia po ocenie odpowiedzi obiektywnej i ponownym rozważeniu możliwości wykonania zabiegu radykalnego.
- w nowotworach trwale nieoperacyjnych – chirurgii stosowanej, jako metoda paliatywna (resekcja jelita, zespolenie omijające, kolostomia odbarczająca, endoskopowe protezowanie zwężenia);
- wycięcie prawej połowy okrężnicy — w przypadku raków kątnicy lub wstępnicy (w rakach zagięcia wątrobowego poprzeczniczy zaleca się wykonanie tak zwanej poszerzonej hemikolektomii prawej (usunięcie kątnicy, wstępnicy i poprzeczniczy) — ze względu na możliwość rozwoju przerzutów w węzłach chłonnych położonych wzdłuż naczyń okrężniczych środkowych;
- wycięcie poprzeczniczy — w przypadku raków środkowej części poprzeczniczy (gdy guz jest położony w pobliżu zagięcia wątrobowego, bezpieczniejsze jest wykonanie poszerzonej prawej hemikolektomii, natomiast u chorych, u których guz dotyczy zagięcia śledzionowego — poszerzonej lewej hemikolektomii);
- wycięcie lewej połowy okrężnicy — w przypadku nowotworów zstępnicy, a także niektórych nowotworów esicy;
- wycięcie esicy — w przypadku guzów położonych w jej obrębie (niekiedy zaleca się lewostronną hemikolektomię, głównie w nowotworach umiejscowionych w górnym odcinku esicy);

- prawie całkowite wycięcie okrężnicy (subtotalna kolektomia) — w przypadku synchronicznych nowotworów jelita grubego, raków metachronicznych po wcześniejszym częściowym usunięciu okrężnicy, mechanicznej niedrożności okrężnicy z perforacją jelita lub bez, FAP oraz u niektórych chorych na HNPCC;
- poszerzony zabieg operacyjny — w przypadku raka zaawansowanego miejscowo naciekającego sąsiednie narządy (jelito cienkie, macicę, jajniki, pęcherz moczowy, żołądek, śledzionę, trzustkę, nadnercza, nerki, moczowód) - dość dobre wyniki przeżyć odległych.
- wycięcie przezodbytowe, przednią resekcję odbytnicy albo brzuszno-kroczone (krzyżowe) odjęcie odbytnicy – u chorych na raka T1-2N0M0;
- Całkowite wycięcie mezorektum jest postępowaniem standardowym w przypadku guzów zlokalizowanych w dolnej oraz środkowej 1/3 części odbytnicy (gdy guz położony w górnej części odbytnicy (powyżej załamka otrzewnej) zaleca się wykonanie wycięcia mezorektum do 5 cm poniżej dolnego brzegu guza);
- w nowotworach umiejscowionych w górnej lub środkowej części odbytnicy — (niska) przednia resekcja odbytnicy;
- w niektórych nowotworach dolnej 1/3 — resekcja międzyzwieraczowa odbytnicy, do której kwalifikują się chorzy z nowotworami o złośliwości w stopniach G1–2, bez naciekania okołojelitowego i zajęcia zwieracza zewnętrznego oraz z prawidłową czynnością zwieraczy;
- Brzuszno-kroczone (krzyżowe) odjęcie odbytnicy u chorych z nisko położonym rakiem (dolna 1/3) oraz w przypadku zaawansowanych lub nisko zróżnicowanych nowotworów umiejscowionych w środkowej 1/3 odbytnicy.

Radioterapia [33]

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

Chemioterapia [33]

Zastosowanie chemioterapii, u chorych będących w II stopniu zaawansowania nie jest zalecane. Wynik metaanalizy wskazuje, że odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od choroby wzrasta o 4% jednakże terapia nie ma wpływu na przeżycie całkowite pacjentów. Jeśli jednak podejmowane jest leczenie zaleca się podanie FU z folinianem wapnia, najlepiej w postaci schematu FL. [33]

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

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

Kapecytabina podawana w monoterapii w porównaniu z terapią zawierającą fluorouracyl jest równie skuteczna w wydłużeniu czasu wolnego od progresji choroby. [33]

Obecnie u chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego w dobrym stanie sprawności ogólnej preferowane jest zastosowanie w pierwszej linii leczenia schematów zawierających poza fluoropirymidyną także irynotekan (np.

FOLFIRI) lub oksaliplatynę (np. FOLFOX-4 lub CAPOX). Skojarzenie kapecytabiny i irynotekanu, ze względu na złą tolerancję leczenia, nie jest polecane. Wydaje się także, że CT nie musi być kontynuowana aż do momentu progresji lub nieakceptowanej toksyczności — racjonalnym postępowaniem w przypadku braku dynamiki zmian nowotworowych może być przerwanie leczenia i jego ponowienie w momencie progresji.

W ocenianej populacji tj. pacjentów w IV stopniu zaawansowania raka jelita grubego (mCRC) stosuje się głównie leczenie systemowe z zastosowaniem klasycznej chemioterapii, do której można dołączyć przeciwciała skierowane przeciwko białkom związanym ze wzrostem guza, takim jak receptory czynników wzrostowych. (dokładny opis opcji chemioterapii stosowanych w ramach leczenia systemowego zaprezentowano w załączniku [33]. Obecnie wykorzystywane leki ukierunkowane molekularnie u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego to przeciwciała monoklonalne bewacyzumab (antagonista VEGF) oraz cetuksymab i panitumumab (antagoniści EGFR), a ostatnio także aflibercept (tzw. pułapka dla VEGF) i regorafenib (inhibitor wielokinazowy). Dla bewacyzumabu, afliberceptu i regorafenibu brak czynników predykcyjnych. Aby rozpocząć leczenie cetuksymabem lub panitumumabem, konieczne jest wykazanie prawidłowych genów RAS (ok. 45% chorych ma mutację aktywującą genu KRAS lub NRAS i terapia jest u nich nieskuteczna) oraz dodatkowo obecności EGFR w przynajmniej 1% komórek raka (wymóg rejestracyjny dla cetuksymabu) [33].

2.11. Polska praktyka kliniczna

Leczenie raka jelita grubego z przerzutami w Polsce opiera się głównie na chemioterapii. Rodzaj chemioterapii dobierany jest indywidualnie w zależności od stanu klinicznego pacjenta oraz dynamiki choroby. Poniżej zaprezentowano zalecane schematy chemioterapii w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami.

Schematy chemioterapii oparte na pochodnych fluoropirymidyny

W Polsce do czasu rozszerzenia programu lekowego B.4 o I linię leczenia mCRC, leczenie było oparte na chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny w połączeniu z oksaliplatyną lub irynotekaniem, był to do 1 lipca 2017 roku standard postępowania w terapii I linii zaawansowanego raka jelita grubego. Do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej schematów chemioterapii leczenia raka jelita grubego zaliczało się następujące połączenia leków:

- IFL,
- FOLFIRI,
- XELIRI [załącznik 8.5.],

[Redacted content]

Tabela 4. Sposób dawkowania analizowanych schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego

Rodzaj	Dawkowanie	Czas trwania cyklu
FL	FA: 200 mg/m ² i.v. (we wlewie – 2h) d. 1 i 2 FU: 400 mg/m ² i.v. d. 1 i 2 600 mg/m ² i.v. (22h) d: 1 i 2	co 14 dni
kapecytabina	KAP: 1250 mg/m ² p.o. 2 x dziennie d: 1-14	co 21 dni
IFL	IRI: 125 mg/ i.v. (wlew 90 minutowy), co 7 dni FA: 20 mg/ m ² i.v, co 7 dni FU: 500 mg/m ² iv. bolus, co 7 dni	co 21 dni
FOLFIRI	IRI: 180 mg/ m ² i.v (wlew 30-90 min), d. 1 FA (racemat): 200 mg/ m ² i.v (wlew 2h), d. 1 FU: 400 mg/ m ² i.v. (bolus), d. 1 i 2 600 mg/ m ² i.v. (wlew 22h) d. 1 oraz 2	co 14 dni
FOLFOXIRI	IRI: 150 mg/ m ² i.v (wlew 30 min), d. 1 OXA: 65 mg/m ² i.v (wlew 2h) d. 2 FA (racemat): 200 mg/ m ² i.v (wlew 2h), d. 2 i 3 (jednocześnie z OXA) FU: 400 mg/ m ² i.v. d. 2 i 3 600 mg/ m ² i.v. (wlew 22h) d. 2 oraz 3	co 14 dni
FOLFOX-4	OXA: 85 mg/m ² i.v (wlew 2h) d. 1 FA(racemat): 200 mg/m ² i.v (wlew 2h) d.1i 2 (jednocześnie z OXA) FU: 400 mg/ m ² i.v. (bolus), d. 1 i 2 600 mg/m ² i.v. (22h) d: 1 i 2	co 14 dni
XELOX	KAP: 850-1000 mg/m ² p.o. 2 x dziennie, d.1-14 OXA: 130 mg/m ² i.v. d. 1	co 21 dni

Od 1 lipca 2017 roku obowiązuje rozszerzony program lekowy B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”.

W ramach obecnego programu lekowego [2] dopuszcza się stosowanie w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20):

1. bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI u chorych:
 - z potwierdzoną obecnością aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS,
 - u których wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą z oksaliplatyną;
2. cetuksymabu w skojarzeniu z FOLFIRI u chorych:
 - bez mutacji KRAS, NRAS i BRAF.

Od czasu wprowadzenia w życie programu lekowego, jak widać z wypowiedzi ekspertów udziały CT przejmuje bewacyzumab+FOLFIRI (37%) i cetuksymab+FOLFIRI (43%) w populacji leczonych adjuwantowo oksaliplatyną oraz cetuksymab+FOLFIRI (45% i 45,6%), odpowiednio w pozostałych rozważanych populacjach [załącznik 8.5].

W populacji pacjentów z mCRC z mutacją w genie BRAF w praktyce klinicznej stosuje się chemioterapię. Jak do tej pory brak jest finansowania innej skutecznej opcji terapeutycznej, która pozwoliłaby na uzyskanie lepszych efektów terapeutycznych w tej grupie pacjentów. Choć, populacja ta stanowi szczególną grupę chorych (ok 5 - 15%), u których jak na to wskazują badania kliniczne, skuteczną opcją leczenia mógłby być schemat B+FOLFOXIRI, który jest także zalecanym przez aktualne wytyczne ESMO leczeniem [20].

Oprócz leczenia I linii zaawansowanego raka jelita grubego produkt leczniczy Avastin® jest refundowany w następujących programach lekowych [42]:

- Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20) – jako terapia drugiej linii w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOX-4,
- Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48).

2.12. Wytyczne postępowania klinicznego

W niniejszym rozdziale przedstawione zostały zalecenia postępowania w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego rekomendowane przez *Polską Unię Onkologii* [33], jak również *European Society of Medical Oncology* (ESMO) [20] oraz *National Cancer Comprehensive Network* (NCCN) [17, 18]. Z uwagi na znaczący postęp w zakresie metod terapeutycznych w leczeniu zaawansowanej postaci raka jelita grubego na świecie zdecydowano się przedstawić tylko najbardziej aktualne wytyczne praktyki klinicznej, opublikowane przez międzynarodowe panele eksperckie od roku 2013.

Dodatkowo zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny – *Edwards 2011* [32] poświęcony zebraniu wytycznych praktyki klinicznej ze szczególnym uwzględnieniem rekomendacji dotyczących miejsca leków biologicznych tj. bewacyzumabu, cetuksymabu, panitumumabu w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami. W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono łącznie 57 wytycznych postępowania klinicznego w omawianym wskazaniu opublikowanych w latach 1996 - 2010 głównie na terenie Stanów Zjednoczonych (12), Wielkiej Brytanii (10), Kanady (8), Francji (8), Niemiec (3) oraz Australii (2), Hiszpanii (2) i Włoch (1). Pierwsze wzmianki dotyczące stosowania przeciwciał monoklonalnych w leczeniu zaawansowanej postaci raka jelita grubego pojawiają się w wytycznych opublikowanych w latach 2006-2010. Bewacyzumab zalecany jest w terapii I linii mCRC w połączeniu z chemioterapią opartą na pochodnych fluoropirymidyny, w połączeniu z oksaliplatyną lub irynotekaniem. W części wytycznych określono dokładnie schematy chemioterapii, które można stosować z bewacyzumabem (*Bartlett 2006, Nodlinger 2009, Engstrom 2011*), podczas gdy część rekomendacji nie precyzuje dokładnie rodzaju schematów chemioterapii, do których dołączony jest bewacyzumab (*ESMO 2008, Nodlinger 2007, Papamichael 2009*). Nie znaleziono nowszych przeglądowych prac tego typu, podsumowujących najnowsze wytyczne.

Podsumowanie wytycznych postępowania klinicznego z pracy *Edwards 2011* przedstawia tabela poniżej. [32]

Tabela 5. Podsumowanie rekomendacji dotyczących terapii z udziałem bewacyzumabu w I linii mCRC [32]

Źródło (organizacja)	Treść zaleceń
<i>Bartlett 2006</i> (American Hepato Pancreato Biliary Association)	FOLFOX lub FOLFIRI
<i>Nordlinger 2007</i> (European Colorectal Metastases Treatment Group)	Chemioterapia oparta na 5-FU
<i>Glimelius and Oliveira 2008</i> (ESMO Guidelines Working Group)	FL w połączeniu z oksaliplatyną lub irynotekaniem
<i>Van Cutsem and Oliveira 2008</i> (ESMO Guidelines Working Group)	Schematy oparte na fluoropirymidynie w połączeniu z oksaliplatyną Schematy oparte na irynotekanie
<i>Nodlinger 2009</i> (International panel of 21 experts in colorectal oncology)	FOLFOX lub FOLFIRI w populacji pacjentów z mutacją KRAS
<i>Papamichael 2009</i> (Task force of the international society of geriatric oncology)	Chemioterapia oparta na 5-FU
<i>Glimelius and Oliveira 2008</i> (ESMO Guidelines Working Group)	FL + oksaliplatyna lub irynotekan w populacji pacjentów z mutacją KRAS
<i>Van Cutsem and Oliveira 2008</i> (ESMO Guidelines Working Group)	Chemioterapia oparta na 5-FU

Źródło (organizacja)	Treść zaleceń
Engstrom 2011 (US National Comprehensive Cancer Network)	FOLFOX, FOLFIRI, XELODA, FL, monoterapia kapecytabiną

Wytyczne NCCN [17, 18]

Wytyczne NCCN z 2017 roku uzależniają sposób postępowania terapeutycznego w zależności od tego czy pacjent kwalifikuje się do agresywnego leczenia czy też nie. Tak więc wybór sposobu leczenia w kontekście rodzaju chemioterapii powinien zostać dobrany do stanu klinicznego danego pacjenta oraz biorąc pod uwagę odmienny profil bezpieczeństwa stosowanych leków.

W populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia intensywnego najczęściej podaje się następujące schematy chemioterapii:

- FOLFOX ± BEV (bewacyzumab)
- XELOX ± BEV
- FOLFIRI ± BEV
- FOLFOXIRI ± BEV
- 5-FU + leukoworyna ± BEV
- Kapecytabina ± BEV

Dodatkowe opcje, do rozważenia tylko i wyłącznie u pacjentów KRAS(wt)/NRAS(wt), u których można spodziewać się pozytywnej odpowiedzi na blokadę receptora EGF (wytyczne podają również jako przeciwwskazanie obecność mutacji BRAF V600E):

- FOLFIRI + cetuksymab/panitumumab
- FOLFOX + cetuksymab/panitumumab

W populacji pacjentów niekwalifikujących się do intensywnego leczenia podaje się chemioterapię bardziej uproszczoną:

- 5-FU + leukoworyna ± bewacyzumab
- Kapecytabina ± bewacyzumab
- Cetuksymab/panitumumab – u pacjentów bez mutacji w genach RAS (jak wyżej)
- Niwolumab/pembrolizumab – u pacjentów ze stwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną lub defektem w naprawie błędów w parowaniu reszt DNA (*mismatch repair*).

Wytyczne ESMO [20]

Zgodnie z wytycznymi ESMO z 2016 roku przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych zaleca się indywidualne podejście do każdego pacjenta. Podejmując decyzję dotyczącą leczenia należy wziąć pod uwagę kilka czynników mogących wpłynąć na ostateczne jego efekty. Czynniki, o których mowa powyżej dotyczą głównie samej biologii nowotworu, jego charakterystyki molekularnej (co determinuje kierowaną terapię), stanu klinicznego pacjenta oraz właściwości samej terapii. (Tabela 5)

Tabela 6. Czynniki, które należy wziąć pod uwagę dokonując wyboru sposobu leczenia pacjentów z mCRC [31]

Związane z biologią nowotworu	Związane ze stanem klinicznym pacjenta	Związane z charakterystyką terapii
Łączna wielkość guzów (ang. <i>tumor burden</i>)	Wiek	Profil toksyczności
Lokalizacja przerzutów	Poziom sprawności ogólnej pacjenta (ang. <i>performance status</i>)	Elastyczność i możliwość modyfikacji terapii
„Biologia” nowotworu: tempo progresji, obecność objawów	Sprawność poszczególnych narządów	Czynniki socjoekonomiczne
Tło molekularne: obecność mutacji w genach RAS, BRAF	Choroby towarzyszące Oczekiwania, preferencje pacjenta	Jakość życia

W oparciu o te czynniki możliwa jest stratyfikacja pacjentów. Podstawowy podział przebiega pomiędzy pacjentami zdolnymi podjąć intensywną terapię antynowotworową (określanymi w wytycznych jako pacjenci „fit”) a pacjentami u których prowadzenie takiej terapii byłoby niewskazane lub niebezpieczne (określeni jako „unfit”). Decyduje to o kwalifikacji pacjenta do intensywnego leczenia z użyciem dwu- lub trzyskładnikowej kombinowanej chemioterapii połączonej z celowanym przeciwciałem (anty-EGFR, anty-VEGF) lub – w przypadku pacjentów „unfit” - leczenia prostszego i potencjalnie lepiej tolerowanego. Pacjenci „fit” dodatkowo zostali podzieleni ze względu na cel prowadzonej terapii i możliwość leczenia operacyjnego (Tabela 6).

Tabela 7. Klasyfikacja pacjentów według wytycznych ESMO

Grupa 1 (pacjenci „fit”)	Grupa 2 (pacjenci „fit”)	Pacjenci „unfit”
<p>Obraz kliniczny:</p> <ul style="list-style-type: none"> - perspektywa resekcji guza lub konwersji w kierunku możliwości jej wykonania - zagrożenie progresją, dysfunkcją organów, obecność objawów choroby 	<p>Obraz kliniczny:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bezobjawowy przebieg choroby - brak bezpośredniego zagrożenia - brak perspektyw resekcji 	<p>Obraz kliniczny:</p> <ul style="list-style-type: none"> - brak możliwości intensywnego leczenia, standardowe leczenie wspomagające
<p>Cel leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cytoredukcja a następnie resekcja (RO), usunięcie objawów nowotworu - zmniejszenie objawów choroby, uniknięcie progresji i wydłużenie czasu przeżycia 	<p>Cel leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - maksymalna redukcja guza - kontrola rozwoju choroby - wydłużenie czasu przeżycia 	<p>Cel leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie paliatywne

Wytyczne ESMO zalecają dostosowanie strategii terapeutycznej do tła genetycznego, ze względu na włączenie przeciwciał do leczenia – o ile nie istnieją przeciwwskazania. Przeciwciała te podawane są wraz z chemioterapią trójskładnikową (FOLFOXIRI) lub dwuskładnikową: FOLFOX/XELOX/FOLFIRI dla bewacyzumabu, FOLFOX/FOLFIRI dla przeciwciał anty-EGFR. W leczeniu pierwszej linii w poszczególnych grupach pacjentów zdolnych do podjęcia leczenia („fit”), sugerowane opcje prezentują się następująco:

- u pacjentów bez mutacji w genach RAS: dwuskładnikowa chemioterapia + anty-EGFR (cetuksymab/panitumumab) w cytoredukcji, wybór bewacyzumab lub anty-EGFR w leczeniu nastawionym na opanowanie choroby
- u pacjentów z mutacjami w genach RAS: dwuskładnikowa chemioterapia + bewacyzumab
- u pacjentów z mutacjami BRAF: FOLFOXIRI i bewacyzumab.

U pacjentów nie będących w stanie podjąć intensywnego leczenia („unfit”) zalecane jest połączenie fluoropirymidyny z bewacyzumabem lub standardowe leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*).

Wytyczne PUO [33]

Wytyczne *Polskiej Unii Onkologii* z 2013 roku (zaktualizowane na rok 2015) [33] również wskazują, iż u chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego w dobrym stanie klinicznym preferowane jest zastosowanie w ramach I linii leczenia schematów bardziej złożonych zawierających poza fluoropirymidyną również oksaliplatynę (np. FOLFOX-4, XELOX) lub irynotekan (np. FOLFIRI) nie zalecają natomiast podawania skojarzenia kapecytabiny z irynotekaniem (np. XELIRI) ze względu na złą tolerancję leczenia. Schemat XELOX w porównaniu ze schematem FOLFOX-4 pozwala na uzyskanie nieco mniejszego odsetka odpowiedzi na leczenie, jednakże charakteryzuje się podobną skutecznością zarówno w zakresie przeżycia całkowitego jak również przeżycia wolnego od progresji choroby. Wybór konkretnego schematu leczenia zależy od obecności przeciwwskazań do podania irynotekanu i oksaliplatyny wynikających z oczekiwanych toksyczności oraz z zaplanowanej strategii leczenia sekwencyjnego. Stosowanie terapii z udziałem irynotekanu w I linii leczenia oraz oksaliplatyny w II rzucie leczenia lub odwrotnie jest standardowym sposobem postępowania pozwalającym na uzyskanie mediany czasu przeżycia chorych wynoszącej nawet 21 miesięcy. U chorych w nieco gorszym stanie sprawności lub z przeciwwskazaniami do leczenia oksaliplatyną i irynotekaniem zaleca się podanie mniej intensywnego leczenia stosując fluorouracyl z folinianem wapnia (FL) lub samą kapecytabinę. Wybór tej opcji leczenia preferowany jest wśród pacjentów, u których dynamika choroby jest niewielka a objawy skąpe. [33]

Rola terapii z zastosowaniem **bewacyzumabu** dalej pozostaje niejednoznacznie określona. Wytyczne prezentują, iż „Wartość bewacyzumabu podawanego w ramach I rzutu leczenia jest przedmiotem kontrowersji”, między innymi ze względu na duże ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. **Jeżeli lek jest podawany zaleca się go łączyć z schematem FOLFIRI.** [33]

3. PRODUKT LECZNICZY, INFORMACJE O REJESTRACJI

Ocenianą interwencją stanowi produkt leczniczy Avastin® (bewacyzumab) dostępny w postaci koncentratu o stężeniu 25 mg/ml do sporządzania roztworu do infuzji, który stosowany w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy i/lub odbytnicy z przerzutami. [1]

Obecna praktyka kliniczna określa, iż bewacyzumab stosuje się w połączeniu ze schematami chemioterapeutycznymi opartymi na pochodnych fluoropirymidyny (5-fluorouracyl, kapecytabina) dodatkowo dołączane są oksaliplatyna lub irynotekan. [14, 30, 33] Oceniana interwencja dotyczy stosowania bewacyzumabu w połączeniu ze schematem FOLFIRI (5-fluorouracyl, kwas folinowy, irynotekan) lub ze schematem FOLFOXIRI (oksalipiatyna, 5-fluorouracyl, kwas folinowy, irynotekan) w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym CRC. Charakterystyki składowych tych opcji chemioterapii znajdują się w załączniku.

Poniżej w tabeli zebrano szczegółowe informacji odnośnie bewacyzumabu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [1].

Tabela 8. Szczegółowa charakterystyka bewacyzumabu na podstawie ChPL Avastin® [1]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Avastin® (25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; opakowania zawierające koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 100 mg/4 ml i 400 mg/16 ml)
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: L01XC07 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, pozostałe leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Bewacyzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym produkowanym z użyciem technologii DNA, w komórkach jajnika chomika chińskiego
Mechanizm działania	Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonna. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza.
Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)	Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. Pozostałe wskazania: poniżej
Wnioskowane wskazanie	W skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie: w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego (raka okrężnicy i/lub odbytnicy) z przerzutami w ramach programu lekowego.
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Pozostałe wskazania: poniżej pod tabelą
Zalecane dawkowanie i sposób podania we wnioskowanym wskazaniu	<u>Rak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (mCRC):</u> Zalecana dawka produktu Avastin podawana w postaci infuzji dożylnych to zarówno 5 mg/kg masy ciała lub 10 mg/kg masy ciała podawana co 2 tygodnie jak i 7,5 mg/kg masy ciała lub 15 mg/kg masy ciała podawana co 3 tygodnie. Zaleca się prowadzenie leczenia aż do wystąpienia progresji choroby zasadniczej lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Dawkowanie w pozostałych wskazaniach: poniżej

Informacje	Dane
<p>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</p>	<p><u>Kobiety w wieku rozrodczym</u></p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą w trakcie terapii stosować skuteczne metody antykoncepcyjne (także w okresie do 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki leku).</p> <p><u>Ciąża</u></p> <p>Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Avastin u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną, wliczając w to zniekształcenia. Wiadomo, że immunoglobuliny klasy IgG przenikają przez łożysko i zakłada się, że produkt Avastin hamuje angiogenezę u płodu, dlatego jest prawdopodobne, że podawanie produktu Avastin podczas ciąży może spowodować poważne uszkodzenia u nienarodzonego dziecka. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wad rozwojowych płodu u kobiet leczonych bewacyzumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapeutykami o znanym embriotoksycznym działaniu. Stosowanie produktu Avastin jest przeciwwskazane w ciąży.</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Nie wiadomo czy bewacyzumab przenika do mleka kobiet karmiących. Ponieważ immunoglobuliny klasy IgG matki przenikają do mleka, bewacyzumab może zaburzyć wzrost i rozwój dziecka. Dlatego też nie wolno karmić piersią w trakcie terapii bewacyzumabem i w okresie przynajmniej sześciu miesięcy od otrzymania ostatniej dawki produktu Avastin.</p> <p><u>Płodność</u></p> <p>W badaniach oceniających toksyczność dawki powtarzanej na modelach zwierzęcych wykazano, że bewacyzumab może mieć niekorzystny wpływ na płodność kobiet. W ramach badania III fazy dotyczącego leczenia uzupełniającego chorych na raka jelita grubego przeprowadzono dodatkowe badanie obejmujące kobiety przed menopauzą. Wykazano w nim częstsze występowanie nowych przypadków niewydolności jajników w grupie kobiet leczonych bewacyzumabem w porównaniu z grupą kontrolną. Po zaprzestaniu leczenia bewacyzumabem czynność jajników powróciła u większości pacjentek. Długoterminowy wpływ leczenia bewacyzumabem na płodność nie jest znany.</p>
<p>Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji</p>	<p><u>Wpływ leków przeciwnowotworowych na farmakokinetykę bewacyzumabu</u></p> <p>Na podstawie analiz farmakokinetyki w badanej populacji nie zaobserwowano istotnego klinicznie wpływu podawanej jednocześnie chemioterapii na farmakokinetykę bewacyzumabu. Nie występowała ani istotna statystycznie, ani znacząca klinicznie różnica w klirensie bewacyzumabu przyjmowanego w monoterapii w porównaniu do pacjentów, którzy przyjmowali produkt Avastin w skojarzeniu z interferonem alfa-2a, erlotynibem lub lekami stosowanymi w chemioterapii (IFL, 5-FU/LV, karboplatyna/paklitaksel, kapecytabina, doksorubicyna lub cisplatyna/gemcytabina).</p> <p><u>Wpływ bewacyzumabu na farmakokinetykę innych leków przeciwnowotworowych</u></p> <p>Nie zaobserwowano istotnego klinicznie wpływu bewacyzumabu na farmakokinetykę jednocześnie podawanego interferonu alfa-2a, erlotynibu (i jego aktywnego metabolitu OSI-420) lub chemioterapii z zastosowaniem irynotekanu (i jego aktywnego metabolitu SN38), kapecytabiny, oksaliplatyny (oznaczanych za pomocą pomiaru stężenia wolnej i całkowitej platyny) oraz cisplatyny. Nie jest możliwe wyciągnięcie wniosków na temat wpływu bewacyzumabu na właściwości farmakokinetyczne gemcytabiny.</p> <p><u>Skojarzenie bewacyzumabu z jabłczanem sunitynibu</u></p> <p>W dwóch badaniach klinicznych dotyczących przerzutowego raka nerkowokomórkowego, odnotowano przypadki mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej (ang. microangiopathic haemolytic anaemia – MAHA) u 7 z 19 pacjentów leczonych bewacyzumabem (10 mg/kg mc. co dwa tygodnie) w skojarzeniu z jabłczanem sunitynibu (50 mg na dobę). MAHA jest chorobą hemolityczną, mogącą objawiać się fragmentacją erytrocytów, niedokrwistością i małopłytkowością. Ponadto, u niektórych pacjentów z MAHA może występować nadciśnienie tętnicze (z przełomem nadciśnieniowym włącznie), zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy krwi i objawy neurologiczne.</p>

Informacje	Dane
	<p>Wszystkie wymienione objawy były odwracalne, po zaprzestaniu przyjmowania bewacyzumabu i jabłczanu sunitynibu.</p> <p><u>Skojarzenie ze schematami zawierającymi pochodne platyny lub taksany</u></p> <p>U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca lub raka piersi z przerzutami leczonych schematami zawierającymi pochodne platyny lub taksany obserwowano częstsze występowanie ciężkiej neutropenii, gorączki neutropenicznej oraz infekcji z lub bez ciężkiej neutropenii (w tym również przypadków śmiertelnych).</p> <p><u>Radioterapia</u></p> <p>Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności jednoczesnego stosowania radioterapii i produktu Avastin.</p> <p><u>Przeciwciała monoklonalne przeciwko EGFR w skojarzeniu z bewacyzumabem i schematami chemioterapii</u></p> <p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji powyższych leków. Przeciwciała monoklonalne przeciwko EGFR nie powinny być stosowane w skojarzeniu ze schematami chemioterapii z bewacyzumabem w leczeniu raka okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. Wyniki randomizowanych badań fazy III, PACCE i CAIRO-2, wskazują, że stosowanie u chorych na raka okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami przeciwciał monoklonalnych anty EGFR panitumumabu i cetuksymabu w skojarzeniu z bewacyzumabem i chemioterapią związane jest ze skróceniem PFS i OS oraz ze wzrostem toksyczności w porównaniu do bewacyzumabu z chemioterapią.</p>
<p>Działania niepożądane</p>	<p>Do najcięższych działań niepożądanych należały:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Perforacje żołądkowo-jelitowe - Krwotoki, w tym krwotoki płucne/krwiopłucie, częściej występujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca - Tętnicza zakrzepica zatorowa <p>Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych we wszystkich badaniach klinicznych, u pacjentów otrzymujących Avastin należały nadciśnienie, zmęczenie lub osłabienie, biegunka oraz ból brzucha.</p> <p>Z analizy danych dotyczących bezpieczeństwa wydaje się, że występowanie nadciśnienia i białkomoczu w trakcie terapii lekiem Avastin prawdopodobnie zależy od dawki leku.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Nadwrażliwość na produkty otrzymywane z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) lub inne rekombinowane ludzkie lub humanizowane przeciwciała.</p> <p>Ciąża.</p>
<p>Numer(-y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>EU/1/04/300/001 – 100 mg/4 ml fiolka</p> <p>EU/1/04/300/002 – 400 mg/16 ml fiolka</p>
<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>12.01.2005</p>
<p>Szczególne warunki dopuszczenia</p>	<p>Nie dotyczy</p>
<p>Status leku sierocego (TAK/NIE)</p>	<p>Nie</p>
<p>Status refundacyjny w Polsce</p>	<p>Refundowany</p>

Pozostałe wskazania:

- Terapia skojarzona bewacyzumabem z chemioterapią opartą o paklitaksel jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi.
- Terapia skojarzona bewacyzumabem z kapecytabiną jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni. Pacjenci, którzy otrzymali taksany lub antracykliny w ramach leczenia uzupełniającego w czasie ostatnich 12 miesięcy nie powinni być leczeni produktem Avastin w skojarzeniu z kapecytabiną.
- Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.
- Bewacyzumab w skojarzeniu z erlotynibem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z aktywującymi mutacjami w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).
- Bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki.
- Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa) rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej.
- Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF. Bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem, topotekanem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii i u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.
- Bewacyzumab, w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.

Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w EU dla bewacyzumabu zostało wydane 12 stycznia 2005 roku.

3.1.Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

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

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

- Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [43],
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [44],
- The Scottish Medicines Consortium (SMC) [47],
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [45],
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) [49],

- Ontario Canada [51],
- Tandvårds-och läkemedelsförmånsverket (TLV) [48],
- Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS) [52],
- Haute Autorité de Santé (HAS) [50],
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) [46],
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) [53],
- Statens Beredning För Medicinsk Och Social Utvärdering (SBU) [54],
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [55].

Rekomendacje dla bewacyzumabu odnaleziono we wszystkich wyżej wymienionych źródłach z wyjątkiem stron agencji w Hiszpanii, Szwecji oraz Niemczech. Dodatkowo, na stronie agencji Walii odnaleziono informacje, że zrezygnowano z oceny, powołując się na już istniejące, nadrzędne oceny NICE [58]. Natomiast agencja (Nowa Zelandia) wydała negatywną decyzję [59] odnośnie bewacyzumabu w innym od rozpatrywanego wskazaniu (jako neoadiuwant w terapii mCRC z przerzutami w obrębie wątroby planowanymi do resekcji).

Na stronach agencji HAS (Francja), agencji Ontario (Kanada-prowincja) oraz PBAC (Australia) odnaleziono pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania leku Avastin® w leczeniu mCRC. Podczas gdy w Wielkiej Brytanii (NICE), Szkocji (SMC) nie rekomenduje się stosowania Avastinu® ze względu na niekorzystny stosunek kosztów do efektów klinicznych. Również CADH (w decyzji z 2015 roku) wskazuje na konieczność podjęcia negocjacji cenowych [60]. Pomimo braku rekomendacji aprobującej finansowanie produktu leczniczego Avastin® przez Organy właściwe w Wielkiej Brytanii, lek jest finansowany z innych funduszy. Według danych NHS' National Cancer Action Team (NCAT) blisko 25% podań złożonych pomiędzy 04.2011 a 05.2012 dotyczyła finansowania bewacyzumabu w różnych wskazaniach, z czego jedna czwarta w omawianym wskazaniu (rak jelita grubego z przerzutami). [66]

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

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

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM)	Polska 2008 [56]	Leczenie I rzutu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami	brak	zgłoszono szereg zastrzeżeń co do jakości przedstawionej Analizy ¹
	Polska 2010 [61, 62]	Leczenie I rzutu przerzutowego raka jelita grubego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie z irynotekanie	pozytywna	potrzeba podjęcia negocjacji cenowych
	Polska 2011 [63, 64]	Rada Konsultacyjna Prezes AOTM (leczenie II rzutu mCRC w skojarzeniu z FOLFOX-4) ²	RK: negatywna PA: pozytywna	RK: ryzyko poważnych działań niepożądanych przy dodaniu bewacyzumabu
	Polska 2015 [57]	Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego	negatywna	Brak wykazanej poprawy zdrowotności,

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
				zastrzeżenia odnośnie analizy
The Scottish Medicines Consortium (SMC)	Szkocja/2008 [65]	leczenie pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie	negatywna	Niewielkie efekty kliniczne związane z dodaniem bewacyzumabu do standardowych metod leczenia mCRC (CT) Brak wiarygodnej analizy kosztowej
Haute Autorité de Santé (HAS)	Francja/2005 [67] Francja/2016 [68]	leczenie pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami I linia leczenia pacjentów z mCRC	Pozytywna W trakcie ponownej oceny	–
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Australia/2008 [69]	leczenie wcześniej nieleczonych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami	pozytywna	Na podstawie wysokiej ale akceptowalnej oceny koszty-efektywność
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Wielka Brytania/2010 [71]	leczenie pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami skojarzeniu z oksaliplatyną i 5 fluorouracylem z kwasem folinowym lub kapecytabiną	negatywna	Niekorzystny stosunek kosztów do niewielkich efektów zdrowotnych
	Wielka Brytania/2007-2012 [70]	Leczenie I linii u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami w skojarzeniu z 5-FU i kwasem foliowym	negatywna	Niekorzystny stosunek kosztów do niewielkich efektów zdrowotnych
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Pan-Canadian Oncology Drug Review	Kanada 2015 [60]	Leczenie I linii pacjentów z zaawansowanym i przerzutowym rakiem jelita grubego, u których niemożliwe jest zastosowanie oksaliplatyny i irinotekanu – w skojarzeniu z kapecytabiną	warunkowa	Niekorzystny stosunek efektów do kosztów; zaproponowano negocjacje cenowe
Cancer Care Ontario	Kanada/prowincja Ontario/2009 [72]	leczenie wcześniej nieleczonych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami	CED: negatywna Executive officer: pozytywna finansowanie w ramach <i>New Drug Founding Program</i>	CED: Niekorzystny stosunek kosztów do niewielkich efektów zdrowotnych

¹zastrzeżenia, o których mowa, dotyczyły głównie profilu bezpieczeństwa leczenia bewacyzumabem, jak również doboru populacji (nie uwzględniono grupy pacjentów przyjmującej FL) i oszacowania kosztów leczenia;

²po wcześniejszej nieskutecznej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny i irinotekanu;

RK- Rada Konsultacyjna, PA: Prezes Agencji

Na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

medycznych na dzień 1 lipca 2017 r [42], poniżej zestawiono informacje dotyczące finansowania bewacyzumabu stosowanego w ramach programu lekowego B.4.

Tabela 10. Stan finansowania bewacyzumabu na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2017 r [42]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Bewacyzumab	Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml	1 fiol.po 4 ml	5909990010486	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1274,40	bezpłatne	0
	Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml	1 fiol.po 16 ml	5909990010493		5097,60	bezpłatne	0

4. INTERWENCJE OPCJONALNE

4.1. Wybór interwencji opcjonalnej

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [5, 6] oraz ustalone przez AOTMiT Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [4].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Istotnym jest również, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim [4].

Obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [5, 6].

Jako komparatory we wnioskowanych populacjach rozważano leczenie dowolnym schematem chemioterapeutycznym oraz terapię cetuksymabem w połączeniu z FOLFIRI - obecnie finansowaną opcją I linii leczenia w populacji pacjentów z mCRC bez mutacji aktywującej w genach KRAS, NRAS i BRAF.

Jak wynika z informacji przedstawionych w rozdziale poświęconym **praktyce klinicznej raka jelita grubego w Polsce**, leczenie oparte na chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny w połączeniu z oksaliplatyną i/lub irynotekaniem było standardem postępowania w terapii I linii zaawansowanego raka jelita grubego do czasu wprowadzenia programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” (B.4.), co również potwierdzają wypowiedzi ekspertów klinicznych [załącznik 8.5].

W związku z wprowadzeniem programu lekowego i finansowaniem opcji terapeutycznych, które obejmują leki ukierunkowane molekularnie tj. anty-VEGF (bewacyzumab)+FOLFIRI i anty-EGFR (cetuksymab)+FOLFIRI, przy czym drugi lek w populacji mCRC bez mutacji KRAS, NRAS i BRAF, **C+FOLFIRI jest aktualną praktyką stosowaną w Polsce we wnioskowanej populacji pacjentów** mCRC bez mutacji RAS i jest właściwym komparatorem dla ocenianej interwencji B+FOLFIRI.

Wyniki przeprowadzonego badania ankietowego wyraźnie wskazują, iż obecną praktyką kliniczną w leczeniu mCRC w Polsce jest schemat B+FOLFIRI (37% udziałów w rynku) i C+FOLFIRI (43% udziałów w rynku) w populacji leczonych adjuwantowo oksaliplatyną [załącznik 8.5]. Natomiast proponowane zmiany (rozszerzenie populacji w I linii leczenia B+FOLFIRI o pacjentów RAS WT) w programie lekowym w opinii ankietowanych będą skutkować tym, iż w populacji RAS WT leczonych wcześniej oksaliplatyną schemat B+FOLFIRI (44% udziałów w rynku) będzie odbierał udziały jedynie schematowi C+FOLFIRI (36% udziałów w rynku), a nie chemioterapii co potwierdza właściwy wybór komparatora.

Rozważając najbardziej aktualne zalecenia (ESMO 2016) [20] dotyczące leczenia I linii mCRC zaleca dostosowanie strategii terapeutycznej do tła genetycznego choroby, zatem u pacjentów bez mutacji w genach RAS zaleca się :

- dwuskładnikową CT+anty-EGFR (cetuksymab/panitumumab); lub
- dwuskładnikową CT+bewacyzumab,

w leczeniu nastawionym na opanowanie choroby, a w populacji z mutacją w genie RAS:

- dwuskładnikową CT+bewacyzumab,

natomiast w populacji pacjentów z mutacją BRAF:

- FOLFOXIRI+bewacyzumab.

W leczeniu paliatywnym natomiast zaleca się bewacyzumab w połączeniu z fluoropirymidyną lub BSC (standardowe leczenie wspomagające).

Panitumumab z grupy anty-EGFR nie jest obecnie finansowany w Polsce w analizowanej populacji pacjentów, zatem nie stanowi adekwatnej opcji alternatywnej dla ocenianej interwencji.

W populacji pacjentów z mCRC z mutacją w genie BRAF w praktyce klinicznej stosuje się chemioterapię. Jak do tej pory brak jest innej skutecznej opcji terapeutycznej, która pozwoliłaby na uzyskanie lepszych efektów terapeutycznych w tej grupie pacjentów. Choć jak wiadomo, populacja ta stanowi szczególną grupę chorych (ok 5 - 15%), u których jak na to wskazują badania kliniczne, skuteczną opcją leczenia mógłby być schemat B+FOLFOXIRI, który jest także zalecanym leczeniem przez aktualne wytyczne ESMO z 2016 roku [20]. Zatem jedynym możliwym komparatorem w populacji pacjentów mCRC z mutacją aktywującą w genie BRAF pozostaje dowolna chemioterapia. Z uwagi, iż polskie wytyczne nie zalecają schematu XELIRI, ze względu na złą tolerancję leczenia (PUO 2013) [33], ta opcja CT nie będzie uwzględniana jako komparator.

Podsumowując, mając na uwadze wytyczne postępowania klinicznego, stan refundacji technologii zarejestrowanych w Polsce oraz aktualną praktykę kliniczną, właściwym komparatorem **dla ocenianej interwencji B+FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów mCRC bez mutacji w genie RAS**, stosujących wcześniej leczenie uzupełniające oksaliplatyną powinien być schemat:

- **C+FOLFIRI**,

natomiast dla ocenianej **interwencji B+FOLFOXIRI w I linii leczenia pacjentów mCRC z mutacją w genie BRAF**, nie stosujących wcześniej adjuwantowej terapii z oksaliplatyną:

- **chemioterapia oparta na fluoropirymidynie (FOLFIRI, FOLFOXIRI, FOLFOX, IFL, czy XELOX).**

Wybór odpowiednich komparatorów został poparty wypowiedziami ekspertów medycznych.

Charakterystyki wszystkich potencjalnych opcji alternatywnych zostały zestawione w załączniku.

4.2. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [6] należy przedstawić aktualny stan finansowania rozpatrywanych interwencji alternatywnych ze środków publicznych w Polsce.

Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego w Polsce finansowane jest w ramach Programu Lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)” stanowiącego załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia (numer załącznika B.4) [2] oraz w ramach katalogu chemioterapii.

Szczegółowe informacje odnośnie poziomu finansowania potencjalnych opcji alternatywnych zostały przedstawione w Załączniku 8.4 na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2017 roku [42].

5. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [4], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenie dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądanym przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w dokumencie „*Guidelines for Industry Clinical Trials Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics*” [80] efektywność danej interwencji w terapii nowotworów powinna być oceniana w przypadku badań randomizowanych w oparciu o następujące punkty końcowe: całkowite przeżycie (OS), przeżycie wolne od choroby (DFS), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR), czas do progresji (TTP) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS). Jednocześnie Hales *et al.* w publikacji „*Assessing oncologist benefit in clinical trials of immunotherapy agents*” [81] podkreślają, iż to przeżycie całkowite (OS), uważane jest za złoty standard w odniesieniu do oceny korzyści klinicznej ze stosowania danej terapii przeciwnowotworowej. Jest to punkt końcowy najbardziej wiarygodny i preferowany przez autorów badań klinicznych dotyczących chorób nowotworowych.

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

- całkowite przeżycie (*overall survival*),
- przeżycie wolne od progresji choroby (*progression-free survival*),
- czas do progresji choroby (*time to progression*),
- przeżycie 1-, 2-letnie;
- odpowiedź guza na leczenie (*response rate*) w tym obiektywną odpowiedź na leczenie (*objective response - ORR*), całkowitą (*complete response - CR*) oraz częściową odpowiedź na leczenie (*partial response - PR*);
- stabilizacja choroby (*disease stabilization*),
- progresja choroby (*disease progression*),
- zgony (*deaths*),
- wtórna resekcja przerzutów;
- bezpieczeństwo (przerwanie leczenia, działania niepożądane).

6. TYP BADANIA

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [4] do analizy włączone zostaną badania z randomizacją (RCT) charakteryzujące się najwyższą wiarygodnością wewnętrzną.

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

W ramach dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa analizowane będą:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego Avastin®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA, URPL i WHO Uppsala Monitoring Center;
- inne źródła danych zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa (w tym przeglądy systematyczne).

7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) bewacyzumabu (Avastin®, opakowania zawierające koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 100 mg/4 ml i 400 mg/16 ml):

-podawanego w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (mCRC) lub

- w skojarzeniu ze schematem FOLFOXIRI w I linii leczenia u pacjentów z mCRC z mutacją aktywującą BRAF, zgodnie z wnioskiem o jego refundację w ramach proponowanych zmian w aktualnym programie lekowym, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie)	Dorośli pacjenci (powyżej 18 r.ż.) z zaawansowanym (IV stopień) rakiem jelita grubego (rakiem okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami (mCRC) bez mutacji aktywującej w genach KRAS lub NRAS (RAS WT) lub z mutacją aktywującą w genie BRAF (BRAF+) niestosujący wcześniej leczenia systemowego, u których radykalne leczenie operacyjne jest niemożliwe oraz spełniający kryteria włączenia do projektowanego programu lekowego: Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20) [3]
Interwencja	Bewacyzumab w dawce 5 mg/kg masy ciała podawany w 1 dniu cyklu co 2 tygodnie w infuzji dożylniej w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI lub FOLFOXIRI*
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • dla B+FOLFIRI: cetuksumab w dawce 250 mg/m² (z dawką początkową 400 mg/m² w 1 dniu cyklu) podawany raz w tygodniu dożylnie ze schematem FOLFIRI – populacja RAS WT; • dla B+FOLFOXIRI: schemat FOLFIRI (1 dzień 2-tygodniowego cyklu dożylnie: Irynotekan 180 mg/m²; Kwas folinowy - 400 mg/m² lub leucoworyna – 200 mg/m² (wlew 2 godziny); Fluorouracyl 400 mg/m² (wstrzyknięcie) i 2400 mg/m² (wlew 46 godzin)) – populacja z mutacją aktywującą w genie BRAF; • dla B+FOLFOXIRI: schemat FOLFOXIRI (1 dzień 2-tygodniowego cyklu dożylnie: Irynotekan - 165 mg/m²; Oksaliplatylna – 85 mg/m² (wlew 2 godziny); Kwas folinowy - 400 mg/m² lub leucoworyna – 200 mg/m² (wlew 2 godziny); Fluorouracyl - do dawki całkowitej 3200 mg/m² (wlew 48 godzin)) – populacja z mutacją aktywującą w genie BRAF; • dla B+FOLFOXIRI : inny schemat chemioterapeutyczny – populacja z mutacją w genie BRAF.
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> ▪ całkowite przeżycie (<i>overall survival</i>), ▪ przeżycie wolne od progresji choroby (<i>progression-free survival</i>), ▪ czas do progresji choroby (<i>time to progression</i>), ▪ przeżycie 3-, 4-letnie, 5-letnie; ▪ odpowiedź guza na leczenie (<i>response rate</i>) w tym obiektywną odpowiedź na leczenie (<i>objective response - ORR</i>), całkowitą (<i>complete response - CR</i>) oraz częściową odpowiedź na leczenie (<i>partial response - PR</i>); ▪ stabilizacja choroby (<i>disease stabilization</i>), ▪ progresja choroby (<i>disease progression</i>), ▪ zgony (<i>deaths</i>), ▪ wtórna resekcja przerzutów; ▪ bezpieczeństwo (przerwanie leczenia, działania niepożądane).
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • <i>head-to-head</i> typu RCT** ; w pełnej wersji tekstowej ***

* W przypadku stosowania bewacyzumabu ze schematem FOLFIRI wnioskowana populacja dotyczy pacjentów RAS WT, natomiast w przypadku stosowania bewacyzumabu z FOLFOXIRI wnioskowana populacja jest ograniczona do pacjentów z obecnością mutacji w genie BRAF (BRAF+);

** Autorzy uznali, że w przypadku braku RCT spełniającego kryteria komparatora włączenia do przeglądu włączono badania RCT i prospektywne nRCT (single-arm) przedstawiając dane dla jednego ramienia ocenianej interwencji;

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego - analiza problemu decyzyjnego

***W przypadku najnowszych danych, istnieje możliwość rozszerzenia kryterium o dane z innych źródeł (w tym ogólnodostępne materiały i abstrakty konferencyjne) celem uzupełnienia

8. ZAŁĄCZNIKI

8.1. Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów

Tabela 12 Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów wg wytycznych ESMO [31]

Category	Definition
Level of evidence	
I	Evidence of at least one large randomized control trial of good methodological quality or meta-analyses well conducted with no heterogeneity
II	Small RCT`s or large RCT`s with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of this trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports and expert opinions
Grade of recommendation	
A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy, or benefit dose not outweigh the risk o the disadvantages (adverse events, costs...) optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy of for adverse outcome, never recommended

8.2. Charakterystyka leków skojarzonych z bewacyzumabem w ocenianej interwencji

Poniżej zaprezentowano szczegółowe charakterystyki interwencji stosowanych w skojarzeniu z ocenianą technologią medyczną składających się na schemat chemioterapii FOLFIRI i FOLFOXIRI.

8.2.1. Folinian wapniowy [78] i kwas lewofolinowy [79]

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę folinianu wapniowego na podstawie ChPL Leucovorin CA Teva® oraz kwasu lewofolinowego w oparciu o ChPL Levofolic®.

Tabela 13. Charakterystyka technologii medycznych stosowanych w skojarzeniu z ocenianą (folinian wapniowy [78] i kwas lewofolinowy [79])

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Folinian wapniowy/Leucovorin CA Teva/proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg i 25 mg	Kwas lewofolinowy/Levofolic/roztwór do wstrzykiwań lub infuzji 50 mg/ml
Grupa ATC	V03AF03 – środki odtruwające stosowane w leczeniu przeciwnowotworowym	V03AF - leki zmniejszające toksyczność leków przeciwnowotworowych
Mechanizm działania	Folinian wapniowy uczestniczy w przemianach biochemicznych fluoropirymidyną (5-fluorouracyl-5-FU) i zwiększa jej działanie cytotoksyczne. 5-FU hamuje syntezę DNA powodując utworzenie kompleksu FdUMP, syntetazy tymidynowej (TS) i kofaktora 5'10' metylenotetrahydrofolinowego (Me-THP). Synteza DNA nie ulega całkowitemu zahamowaniu, ponieważ zachowane zostaje śladowe uwalnianie TS. Folinian wapnia nasila hamowanie syntezy DNA poprzez stabilizację kompleksu FdUMP/TS/Me-THP.	Kwas lewofolinowy jest formylową pochodną kwasu tetrahydrofoliowego tj. czynną postacią kwasu folinowego. Jest biologicznie czynnym l-izomerem racemicznego kwasu folinowego. Uczestniczy w różnych procesach metabolizmu, m.in. w syntezie puryny, syntezie nukleotydów pirymidynowych i w metabolizmie aminokwasów. Jest często stosowany w celu zmniejszenia toksycznego działania i zapobiegania działaniu antagonistów kwasu foliowego takich jak metotreksat. Kwas lewofolinowy i antagoniści kwasu foliowego mają ten sam nośnik w transporcie przez błony komórkowe i rywalizują o wejście do komórki, co pobudza wypływ antagonistów folianów. Ponadto chroni on komórki przed działaniem antagonistów folianów poprzez uzupełnienie niedoboru folianów.
Wskazanie	Folinian wapniowy wskazany jest w terapii skojarzonej z 5 fluorouracylem w leczeniu cytostatycznym pacjentów z zaawansowaną postacią raka jelita grubego.	Kwas lewofolinowy jest wskazany w zmniejszaniu objawów toksyczności i zapobieganiu działania antagonistów kwasu foliowego takich jak metotreksat w leczeniu cytotoksycznym oraz w przypadkach przedawkowania u dorosłych i u dzieci, w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem w leczeniu cytotoksycznym.
Dawkowanie i sposób podania	Folinian wapniowy w połączeniu z 5-fluorouracylem stosowany jest w wielu różnych schematach. Poniżej przedstawiono kilka z nich: <ul style="list-style-type: none"> • Schemat tygodniowy: folinian wapnia podaje się w dawce 20 mg/m² pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) albo od 200 mg/m² pc. do 500 mg/m² pc. w 2-godzinny wlew + 5-fluorouracyl w dawce 500 mg/m² pc. (bolus) w trakcie trwania (w środku) lub pod koniec infuzji folinianu wapnia. 	Levofolic 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji jest podawany dożylnie bez rozcieńczenia we wstrzyknięciu lub w postaci infuzji po rozcieńczeniu (instrukcję dotyczącą rozcieńczenia podano w punkcie 6.6). L-folinianu sodu nie wolno podawać dooponowo. L-folinian sodu w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem w leczeniu cytotoksycznym Leczenie l-folinianem sodu w skojarzeniu z fluorouracylem jest zarezerwowane dla lekarzy posiadających doświadczenie

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Folinian wapniowy/Leucovorin CA Teva/proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg i 25 mg	Kwas lewofolinowy/Levofolic/roztwór do wstrzykiwań lub infuzji 50 mg/ml
<p>Przeciwwskazania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Schemat miesięczny: folinian wapnia podaje się w dawce 20 mg/m² pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) lub od 200 mg/m² pc. do 500 mg/m² pc. w 2-godzinym wlewie i natychmiast podaje się 5-fluorouracyl w dawce 425 lub 370 mg/m² pc. (bolus), przez 5 kolejnych dni. • Schemat dwutygodniowy: folinian wapnia podaje się w dawce 200 mg/m² pc. W 2 godzinnej infuzji dożylny, następnie 400 mg/m² pc. 5-fluorouracylu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym i 600 mg/m² pc. w 22-godzinnym wlewie przez dwa kolejne dni, co 2 tygodnie. <p>W zależności od stanu pacjenta, reakcji klinicznej na leczenie i nasilenia reakcji toksycznych może być konieczna zmiana dawki 5-fluorouracylu i odstępów pomiędzy dawkami.</p>	<p>w leczeniu skojarzonym folinianami z 5-fluorouracylem w terapii cytotoksycznej. Stosowane są różne schematy i różne dawki, bez wskazania dawki uważanej za optymalną. Poniższe schematy stosowane u pacjentów dorosłych i w podeszłym wieku, w leczeniu postaci zaawansowanej lub z przerzutami raka jelita grubego, podano jako przykładowe. Brak jest danych na temat stosowania takich terapii skojarzonych u dzieci.</p> <p><u>Schemat dwumiesięczny:</u> dawka 100 mg/m² pc. kwasu l-folinowego (= 109,3 mg/m² pc. l-folinianu disodu) we wlewie dożylnym trwającym dwie godziny, po którym następuje bolus w dawce 400 mg/m² pc. 5-fluorouracylu i trwający 22-godziny wlew 5-fluorouracylu (600 mg/m² pc.) przez 2 kolejne dni, co 2 tygodnie w dniu 1. i 2.</p> <p><u>Schemat tygodniowy:</u> dawka 10 mg/m² pc. kwasu l-folinowego (= 10,93 mg/m² pc. l-folinianu disodu) w postaci dożylnego bolusa lub od 100 do 250 mg/m² pc. kwasu l-folinowego (= od 109,3 mg/m² pc. do 273,25 mg/m² pc. l-folinianu disodu) we wlewie dożylnym trwającym 2 godziny plus 500 mg/m² pc. 5-fluorouracylu w postaci bolusa dożylnego w połowie wlewu lub po zakończeniu wlewu l-folinianu disodu.</p> <p><u>Schemat miesięczny:</u> dawka 10 mg/m² pc. kwasu l-folinowego (= 10,93 mg/m² pc. l-folinianu disodu) w postaci dożylnego bolusa lub od 100 do 250 mg/m² pc. kwasu l-folinowego (= od 109,3 mg/m² pc. do 273,25 mg/m² pc. l-folinianu disodu) we wlewie dożylnym trwającym 2 godziny, a następnie niezwłocznie podana dawka 425 lub 370 mg/m² pc. 5-fluorouracylu w postaci bolusa dożylnego podczas 5 kolejnych dni.</p> <p>W przypadku skojarzenia z 5-fluorouracylem, może okazać się konieczna modyfikacja dawkowania 5-fluorouracylu i przerwy pomiędzy cyklami leczenia, zależnie od stanu pacjenta, odpowiedzi klinicznej i ograniczających dawkę objawów toksyczności, podanych w charakterystyce produktu leczniczego 5-fluorouracylu. Nie jest konieczne zmniejszenie dawki l-folinianu disodu.</p> <p>Liczba zastosowanych ponownych cykli zależy od decyzji lekarza.</p>
	<p>Nadwrażliwość na którykolwiek składnik produktu; Niedokrwistość złośliwa i inne rodzaje niedokrwistości wywołane niedoborem witaminy B12, gdyż podanie produktu Leucovorin CA TEVA® może zmniejszać zmiany hematologiczne, ale jednocześnie może nasilać istniejące zmiany neurologiczne.</p>	<p>Nadwrażliwość na l-folinian disodu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; Kwas lewofolinowy nie jest odpowiedni do leczenia niedokrwistości złośliwej lub innych postaci niedokrwistości spowodowanych niedoborem witaminy B12. Pomimo możliwości remisji hematologicznej, nadal</p>

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Folinian wapniowy/Leucovorin CA Teva/proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg i 25 mg	Kwas lewofolinowy/Levofolic/roztwór do wstrzykiwań lub infuzji 50 mg/ml
		<p>postępuje progresja objawów neurologicznych.</p> <p>Kwas lewofolinowy w skojarzeniu z fluorouracylem nie jest wskazany w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> istniejących przeciwwskazań do stosowania fluorouracylu; ciężkiej biegunki.

8.2.2. Irynotekan [77]

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę irynotekanu na podstawie ChPL Campto®.

Tabela 14. Charakterystyka technologii medycznych stosowanych w skojarzeniu z ocenianą (irynotekanu) [77]

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Irynotekan/Campto/konc. do sporz. roztw. do inf.(20 mg/ml)
Grupa ATC	L01X X19 – leki cytostatyczne, inhibitory topoizomerazy I
Mechanizm działania	<p>Irynotekan jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny o działaniu hamującym replikację DNA w następstwie tworzenia trwałych połączeń DNA i topoizomerazy I pod wpływem aktywnego metabolitu leku. Lek dostępny jest jak roztwór do infuzji.</p>
Wskazanie	<p>Irynotekan jest stosowany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym stadiem raka jelita grubego (okrężnicy i odbytnicy):</p> <ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio chemioterapii z powodu zaawansowanej choroby nowotworowej; w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia 5-fluorouracylem; w skojarzeniu z cetuksymabem w leczeniu pacjentów z rozсіяną postacią raka jelita grubego, którego komórki wykazują ekspresję receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego z zastosowaniem irynotekanu; <p>w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym oraz bewacyzumabem jako lek pierwszego rzutu w leczeniu pacjentów z rozсіяną postacią raka jelita grubego (okrężnicy lub odbytnicy).</p>
Dawkowanie i sposób podania	<p>Bezpieczeństwo i skuteczność irynotekanu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) zostały określone w następującym schemacie dawkowania. W połączeniu z 5-FU/FA w schemacie co dwa tygodnie. Zalecana dawka leku wynosi 180 mg/m² pc. podawana raz na dwa tygodnie we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 minut, po którym podaje się we wlewie dożylnym kwas folinowy i 5-fluorouracyl. Leczenie irynotekaniem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub znacznego nasilenia działań niepożądanych.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na chlorowodorek irynotekanu lub na inne składniki produktu; występowania przewlekłej choroby zapalnej jelit i (lub) niedrożność jelita grubego; ciąży i karmienia piersią; gdy stężenie bilirubiny w surowicy >3 GGN; ciężkich zaburzeń czynności szpiku; stanu sprawności wg klasyfikacji WHO >2; jednoczesnego stosowania preparatów dziurawca.

8.2.3. Oksaliplatyna [75]

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę oksaliplatyny na podstawie ChPL Eloxatin®.

Tabela 15. Charakterystyka technologii medycznych stosowanych w skojarzeniu z ocenianą (oksaliplatyna) [75]

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Oksaliplatyna/Eloxatin/koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 5mg/ml
Grupa ATC	L01XA 03 – inne środki przeciwnowotworowe, związki platyny
Mechanizm działania	Oksaliplatyna jest pochodną platyny III generacji należąca do leków o działaniu alkilującym i przeciwdziałającym replikacji DNA. Wykazuje efekt supra-addytywny lub potencjalizujący w stosunku do fluorouracylu. Lek dostępny jest w postaci roztworu do infuzji.
Wskazanie	Oksaliplatyna podawana w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) oraz folinianem wapnia (FA) wskazana jest w: <ul style="list-style-type: none"> • Leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy III stopnia po całkowitej resekcji guza pierwotnego w połączeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA); • Leczeniu systemowym raka okrężnicy i/lub odbytnicy z przerzutami.
Dawkowanie i sposób podania	Oksaliplatynę stosuje się zawsze przed podaniem pochodnych fluoropirymidyny. Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami wynosi 85 mg/m ² powierzchni ciała dożylnie, co dwa tygodnie przez 12 cykli (6 miesięcy). Lek podaje się we wlewie trwającym od 2 do 6 godzin. Dawkę można modyfikować, w zależności od tolerancji leku.
Przeciwwskazania	Oksaliplatyna była stosowana głównie w połączeniu z 5-fluorouracylem (5 FU), podawanym w ciągłym wlewie dożylnym. Produkt podawany w połączeniu z 5-fluorouracylem (5 FU), w schemacie dawkowania co dwa tygodnie, stosowano zarówno w bolusie, jak i w ciągłym wlewie dożylnym. <ul style="list-style-type: none"> • Znana nadwrażliwość na oksaliplatynę; • Karmienie piersią; • Objawy zahamowania czynności szpiku kostnego przed pierwszym cyklem leczenia: liczba neutrofilów < 2x10⁹/l i(lub) liczba płytek krwi < 100x10⁹/l; • Neuropatia czuciowa z zaburzeniem czynnościowym przed pierwszym cyklem leczenia; • Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min).

8.2.4. 5-Fluorouracyl [73]

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę 5-fluorouracylu na podstawie ChPL Fluorouracyl-Ebewe®.

Tabela 16. Charakterystyka technologii medycznych stosowanych w skojarzeniu z ocenianą (5-fluorouracyl) [73]

Substancja czynna/Nazwa/Skład	5-fluorouracyl /Fluorouracyl-Ebewe/roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml
Grupa ATC	L01BC 02 – cytostatyki, analogi puryn
Mechanizm działania	5-Fluorouracyl jest antymetabolitem. Jako antagonistą pirymidynowy wpływa na syntezę DNA i hamuje podział komórki. 5-fluorouracyl uzyskuje aktywność przeciwnowotworową dopiero po przekształceniu do form ufosforylowanych tj. 5-fluoruryndyny i 5-fluorodeoksyurudyny.
Wskazanie	5-fluorouracyl wskazany jest w leczeniu nowotworów złośliwych w szczególności raka piersi, okrężnicy i odbytnicy jak również żołądka i trzustki. Stosowany jest w ramach monoterapii lub terapii skojarzonej.

8.3. Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych

Poniżej zaprezentowano szczegółowe charakterystyki alternatywnych technologii medycznych, które nie zostały przedstawione w poprzednim załączniku (cetuksymab, kapecytabina).

8.3.1. Cetuksymab [76]

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę cetuksymabu na podstawie ChPL Erbitux®.

Tabela 17. Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (cetuksymab) [76]

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Cetuksymab/Erbitux/5 mg/ml roztwór do infuzji
Grupa ATC	L01XC 06– leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Mechanizm działania	<p>Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR). Szlaki sygnałów przekazywanych przez EGFR związane są z kontrolą przeżycia komórek, progresją cyklu komórkowego, angiogenezą, migracją komórek i inwazją komórkową/przerzutowaniem. Cetuksymab wiąże się z EGFR z powinowactwem od około 5- do 10 razy silniejszym niż jego endogenne ligandy. Cetuksymab blokuje wiązanie endogennych ligandów EGFR, powodując zahamowanie czynności receptora. Powoduje to internalizację EGFR i może prowadzić do zmniejszenia ekspresji EGFR. Cetuksymab działa również na efektorowe komórki cytotoksyczne układu immunologicznego, ukierunkowując je na komórki wykazujące ekspresję EGFR (cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał; ang. <i>Antibody dependent cell mediated cytotoxicity</i>, ADCC). Cetuksymab nie wiąże się z innymi receptorami należącymi do rodziny HER.</p> <p>Erbitux jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dzikiego</p> <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. <p>Erbitux jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi</p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie, • w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami)
Wskazanie	<p>Erbitux musi być podawany pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. W czasie wlewu i przynajmniej przez godzinę po jego zakończeniu konieczne jest ściśle monitorowanie stanu pacjenta. Musi być zapewniona dostępność sprzętu resuscytacyjnego. Przed pierwszym wlewem dożylnym pacjenci muszą otrzymać premedykację lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidem co najmniej 1 godzinę przed podaniem cetuksymabu. Postępowanie to jest zalecane przed wszystkimi kolejnymi wlewami.</p> <p>We wszystkich wskazaniach Erbitux podawany jest raz w tygodniu. Początkowa dawka wynosi 400 mg cetuksymabu na m² powierzchni ciała (pc.). Wszystkie kolejne cotygodniowe dawki wynoszą 250 mg cetuksymabu na m² pc.</p> <p>U pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami cetuksymab stosuje się w skojarzeniu z chemioterapią lub w monoterapii (patrz punkt 5.1). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Erbitux wymagane jest potwierdzenie statusu genów RAS (KRAS i NRAS) typu dzikiego. Status mutacji powinien zostać określony przez doświadczone laboratorium za pomocą zwalidowanych metod testowych oznaczania mutacji w genach KRAS i NRAS (eksyony 2, 3 i 4).</p>
Dawkowanie i sposób podania	

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Cetuksymab/Erbitux/5 mg/ml roztwór do infuzji
<p style="text-align: center;">Przeciwwskazania</p>	<p>Danych dotyczących dawkowania lub zalecanej modyfikacji dawkowania równocześnie stosowanych chemioterapeutyków należy szukać w informacji o tych lekach. Nie wolno ich podawać wcześniej niż po upływie jednej godziny od zakończenia wlewu cetuksymabu.</p> <p>Zaleca się kontynuowanie leczenia cetuksymabem do czasu progresji choroby podstawowej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciężkie (stopień 3. lub 4.) reakcje nadwrażliwości na cetuksymab w wywiadzie; • Stosowanie preparatu Erbitux w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatynę jest przeciwwskazane u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (ang. metastatic colorectal cancer, mCRC) z mutacją genów RAS lub u pacjentów, u których status genów RAS w mCRC jest niezany; • Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania dotyczące równocześnie stosowanych chemioterapeutyków lub radioterapii.

8.3.2. Kapecytabina [74]

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę kapecytabiny na podstawie ChPL Xeloda®.

Tabela 18. Charakterystyka kapecytabiny [74]

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Kapecytabina/Xeloda/tabletki powlekane 150 i 500 mg
<p style="text-align: center;">Grupa ATC</p>	<p>L01BC 06 – cytostatyk (antymetabolit)</p>
<p style="text-align: center;">Mechanizm działania</p>	<p>Kapecytabina jest lekiem zaliczanym do grupy antymetabolitów, której mechanizm działania opiera się na niszczeniu komórki nowotworowej w fazie podziału. Kapecytabina jest prolekiem, który w organizmie ulega przekształceniu do 5-fluorouracylu (5-FU). Kapecytabinę podaje się w postaci tabletek, podczas gdy 5-fluorouracyl wymaga podawania we wstrzyknięciach</p>
<p style="text-align: center;">Wskazanie</p>	<p>Kapecytabina stosowana jest w leczeniu następujących schorzeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rak okrężnicy u pacjentów uprzednio leczonych chirurgicznie w „stadium III” lub stadium C według Duke’a (monoterapia lub leczenie skojarzone); • rak okrężnicy i odbytnicy z przerzutami (monoterapia lub leczenie skojarzone); • zaawansowany rak żołądka w skojarzeniu z innymi schematami zawierającymi platynę (np. cisplatyna); • miejscowo zaawansowany lub z przerzutami rak sutka. Kapecytabinę podaje się w skojarzeniu z docetakselem (inny lek przeciwnowotworowy) po niepowodzeniu leczenia antracyklinami (inny rodzaj leków przeciwnowotworowych). Lek Xeloda® można również stosować w monoterapii po niepowodzeniu leczenia antracyklinami i taksanami (inny rodzaj leków przeciwnowotworowych) lub w przypadkach, gdy ponowne zastosowanie antracyklin jest przeciwwskazane.
<p style="text-align: center;">Dawkowanie i sposób podania</p>	<p>Kapecytabina jest lekiem stosowanym doustnie w dawce wynoszącej od 625–1250 mg/m² powierzchni ciała w zależności od rodzaju nowotworu. Lek stosuje się dwa razy dziennie. Tabletki przyjmuje się w ciągu 30 minut po posiłku, popijając wodą. W leczeniu skojarzonym raka jelita grubego zaleca się podanie kapecytabiny w dawce od 800 do 1000 mg/m² powierzchni ciała, przy podawaniu dwa razy na dobę przez 14 dni z następującą po tym 7-dniowąprzerwą, lub do 625 mg/m²pc. dwa razy na dobę przy podawaniu bez przerwy. Leczenie zwykle kontynuuje się do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanej toksyczności</p>
<p style="text-align: center;">Przeciwwskazania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość (uczulenie) na kapecytabinę, fluorouracyl lub którykolwiek składnik preparatu; • Wystąpienie ciężkich i nietypowych reakcji po zastosowaniu leczenia fluoropirymidynami (grupa leków przeciwnowotworowych);

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Kapecytabina/Xeloda/tabletki powlekane 150 i 500 mg
	<ul style="list-style-type: none"> • Niedobór dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (niski poziom enzymu); • ciężka leukopenia, neutropenia lub trombocytopenia (niskie poziomy krwinek białych lub płytek krwi); • Ciężka niewydolność funkcji wątroby i nerek jak również u pacjentów leczonych sorywudyną lub podobnymi lekami p/nowotworowymi np. briwudyną; • ciąża i karmienie piersią.

8.4. Stan finansowania alternatywnych technologii medycznych w ramach leczenia I linii mCRC w Polsce

Poniżej zestawiono stan finansowania w Polsce zidentyfikowanych alternatywnych technologii medycznych na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2017 r [42].

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego - analiza problemu decyzyjnego

Tabela 19. Refundowane preparaty zawierające substancje czynne wykorzystywane w leczeniu I linii mCRC zgodnie z Obwieszczeniem MZ [42]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Acidum levofolinicum	Levofolic, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990648818	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	56,16	58,97	58,97	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	bezpłatny	0,00
	Levofolic, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 9 ml	5909990648825		126,36	132,68	132,68		bezpłatny	0,00
	Calciumfolinat-Ebewe, kaps. twarde, 15 mg	20 szt.	5909990356713		21,60	22,68	22,68		bezpłatny	0,00
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5 amp.po 3 ml	5909990356515		27,22	28,58	28,58		bezpłatny	0,00
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	5 amp.a 10 ml	5909990356522		81,00	85,05	85,05		bezpłatny	0,00
Calcii folinas	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990356546	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	32,61	34,24	34,24	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	bezpłatny	0,00
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 35 ml	5909990042043		48,60	51,03	51,03		bezpłatny	0,00
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	5909990042050		71,28	74,84	74,84		bezpłatny	0,00
	Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990750412		101,52	106,60	106,60		bezpłatny	0,00
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991117511		20,52	21,55	21,55		bezpłatny	0,00

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Fluorouracilum	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909991117528	1018.0, Fluorouracilum	35,64	37,42	37,42	Nowotwór złośliwy jelita grubego (pełna lista dostępna w załączniku C.26. Obwieszczenia MZ)	bezpłatny	0,00
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909991117597		162,00	170,10	170,10		bezpłatny	0,00
	Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909991117566		89,64	94,12	94,12		bezpłatny	0,00
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 20 ml	5909990450633		14,57	15,30	15,30		bezpłatny	0,00
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990336258		72,36	75,98	75,98		bezpłatny	0,00
	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990477913		14,57	15,30	15,30		bezpłatny	0,00
	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990477814		7,56	7,94	7,94		bezpłatny	0,00
	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990478019		72,85	76,49	76,49		bezpłatny	0,00
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990774777		3,46	3,63	3,63		bezpłatny	0,00
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990774784		6,91	7,26	7,26		bezpłatny	0,00

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990774791	1025.0, Irinotecanum	13,82	14,51	14,51	Nowotwór złośliwy jelita grubego (pełna lista dostępna w załączniku C.35. Obwieszczenia MZ)	bezpłatny	0,00
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990774807		69,12	72,58	72,58		bezpłatny	0,00
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990900961		29,16	30,62	30,62		bezpłatny	0,00
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990645060		1965,96	2064,26	2064,26		bezpłatny	0,00
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990645176		237,39	249,26	249,26		bezpłatny	0,00
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990645183		651,02	683,57	683,57		bezpłatny	0,00
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5055565731321		21,60	22,68	22,68		bezpłatny	0,00
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5055565731338		54,00	56,70	56,70		bezpłatny	0,00
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5055565731345		162,00	170,10	170,10		bezpłatny	0,00

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5055565731352		270,00	283,50	283,50		bezpłatny	0,00
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990962600		160,92	168,97	168,97		bezpłatny	0,00
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990911172		264,60	277,83	277,83		bezpłatny	0,00
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990739066		47,19	49,55	49,55		bezpłatny	0,00
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990739059		20,44	21,46	21,46		bezpłatny	0,00
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	5909990766482		37,80	39,69	39,69		bezpłatny	0,00
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990766499		75,60	79,38	79,38		bezpłatny	0,00

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	5909990766505		183,60	192,78	192,78		bezpłatny	0,00
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990871087		75,60	79,38	79,38		bezpłatny	0,00
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.po 7,5 ml	5909990871124		127,44	133,81	133,81		bezpłatny	0,00
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.po 15 ml	5909990871155		216,00	226,80	226,80		bezpłatny	0,00
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol.po 2 ml	5909990871056		34,56	36,29	36,29		bezpłatny	0,00
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990871162		394,20	413,91	413,91		bezpłatny	0,00
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	5909990827381	1031.0, Oxaliplatinum	135,00	141,75	141,75	Nowotwór złośliwy jelita grubego (pełna lista dostępna w załączniku C.35. Obwieszczenia MZ)	bezpłatny	0,00
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990798247		32,40	34,02	34,02		bezpłatny	0,00

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990798254		64,80	68,04	68,04		bezpłatny	0,00
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	5909990683291		139,32	146,29	146,29		bezpłatny	0,00
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990084852		37,80	39,69	39,69		bezpłatny	0,00
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990084869		70,20	73,71	73,71		bezpłatny	0,00
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990796151		37,80	39,69	39,69		bezpłatny	0,00
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990796168		70,20	73,71	73,71		bezpłatny	0,00
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	5909990827206		140,40	147,42	147,42		bezpłatny	0,00
Cape citab inum	Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5055565707531	1006.0, Capecitabinum	81,00	85,05	79,27	Nowotwór złośliwy jelita grubego (pełna	bezpłatny	0,00

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
	Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	5055565709153		162,00	170,10	158,53	lista dostępna w załączniku C.35. Obwieszczenia MZ)	bezpłatny	0,00
	Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5055565707548		503,28	528,44	528,44		bezpłatny	0,00
	Capecitabine Actavis, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991003456		81,00	85,05	79,27		bezpłatny	0,00
	Capecitabine Actavis, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991003463		540,00	567,00	528,44		bezpłatny	0,00
	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991004736		113,40	119,07	79,27		bezpłatny	0,00
	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909991004699		756,00	793,80	528,44		bezpłatny	0,00
	Ecansya, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	5909991011079		129,60	136,08	79,27		bezpłatny	0,00
	Ecansya, tabl. powł., 300 mg	60 tabl.	5909991011147		259,20	272,16	158,53		bezpłatny	0,00
	Ecansya, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	5909991011239		864,00	907,20	528,44		bezpłatny	0,00
	Symlođa, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909991000448		81,00	85,05	79,27		bezpłatny	0,00
	Xeloda, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	5909990893416		129,60	136,08	79,27		bezpłatny	0,00
	Xeloda, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	5909990893515		864,00	907,20	528,44		bezpłatny	0,00
	Cetuximabu m	Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990035922	1057.0, Cetuximab	853,20	895,86		895,86	Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18-C 20)
Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml		1 fiol.po 100 ml	5909990035946	4266,00		4479,30	4479,30	bezpłatny	0,00	
Bevacizumabu m	Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml	1 fiol.po 4 ml	5909990010486	1095.0, Leki p- nowotworowe, przeciwciała monoklonalne	1274,40	1338,12	1338,12	Leczenie zaawansowanego raka jelita	bezpłatny	0,00

Avastin® (bewacyzumab) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
	Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml	1 fiol.po 16 ml	5909990010493	- bewacyzumab	5097,60	5352,48	5352,48	grubego (ICD-10 C 18-C 20)	bezpłatny	0,00

8.5. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w ramach prac nad analizą

Na potrzeby raportu HTA w czerwcu 2017 roku przeprowadzone zostało badanie ankietowe, w którym udział wzięło pięciu ekspertów klinicznych:

[Redacted names of five clinical experts]

Poniżej przedstawiono przegląd pytań i odpowiedzi, które pozwoliły na przyjęcie odpowiednich założeń w niniejszej analizie. Eksperti udzielali odpowiedzi opierając się na wiedzy i doświadczeniu z ostatnich 12 miesięcy praktyki klinicznej.

Ankieta dotyczyła dwóch obszarów: częstości występowania raka jelita grubego (raka okrężnicy lub odbytnicy) z przerzutami (mCRC) w Polsce (ICD-10: C18-C20) oraz istniejącej praktyki klinicznej leczenia raka jelita grubego z przerzutami.

Rozpatrywane były dwie populacje

- pacjenci z rakiem jelita grubego, którzy otrzymali leczenie we wczesnym stopniu zaawansowania choroby i następnie wystąpiła u nich progresja choroby i rozpoczynają leczenie systemowe z powodu choroby przerzutowej (I linia),
- pacjenci z rakiem jelita grubego diagnozowani w IV stopniu zaawansowania choroby kwalifikujący się do leczenia systemowego (I linia).

W tabeli poniżej zestawiono wyniki dotyczące oszacowania populacji wykorzystane w BIA.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Druga część ankiety dotyczyła istniejącej praktyki klinicznej leczenia raka jelita grubego z przerzutami w I linii (chemioterapia) oraz praktyki klinicznej po wprowadzeniu możliwości leczenia I linii w ramach programu lekowego schematami bewacyzumab+FOLFIRI oraz cetuksymab+FOLFIRI („Program lekowy dla I linii mCRC”), a także praktyki klinicznej w sytuacji dalszych zmian w ramach tego programu, polegających na rozszerzeniu wskazania dla schematu bewacyzumab+FOLFIRI oraz wprowadzeniu refundacji schematu bewacyzumab+FOLFOXIRI („Program lekowy dla I linii mCRC: wnioskowane zmiany”).

Udziały procentowe schematów chemioterapii stosowanych w populacji chorych z rakiem jelita grubego (leczonych w I linii w rozsiewie choroby), którzy otrzymali leczenie uzupełniające (z oksaliplatyną lub bez udziału oksaliplatyny) we wczesnym stopniu zaawansowania choroby i następnie wystąpiła u nich progresja choroby przedstawiają poniższe tabele.

[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]							[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]							[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	[REDACTED]

9. PIŚMIENNICTWO

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin® (aktualna na dzień: 21.10.2013)
2. Program lekowy: Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)”, załącznik B.4. do obwieszczenia z dnia 27 czerwca 2017 r.
3. Proponowana zmiana do programu lekowego dla bewacyzumabu, Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20).
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
5. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
7. ██████████ Avastin (bewacyzumab) w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego - analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana, Kraków 2017 (praca nieopublikowana)
8. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374-403.
9. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683-691
10. Kubiak A, Kycler W, Trojanowski M. Epidemiologia i profilaktyka raka jelita grubego w Polsce. *Probl Hig Epidemiol* 2014, 95(3): 636-642
11. Nowotwory złośliwe okrężnicy (C18) - [onkologia.org.pl /nowotwory-zlosliwe-okreznicy-c18](http://onkologia.org.pl/nowodwory-zlosliwe-okreznicy-c18)
12. Nowotwory złośliwe odbytnicy (C19-20) - [onkologia.org.pl /nowotwory-zlosliwe-odbytnicy-c19-20](http://onkologia.org.pl/nowodwory-zlosliwe-odbytnicy-c19-20)
13. Narodowy Fundusz Zdrowia, Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 roku sporządzone na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2016 roku w sprawie rocznych i okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia oraz informacji przekazywanych wojewodom i marszałkom województw (Dz. U. Poz . 923), Warszawa, marzec 2017.
14. Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K, Wysocki P., *Onkologia Kliniczna. Rozdział: „Nowotwory układu pokarmowego” Tom: II. Via Medica, Gdańsk 2015, wyd 3.*
15. Sforza V, Martinelli E, Ciardiello F, Gambardella V, Napolitano S, Martini G, Della Corte C, Cardone C, Ferrara ML, Reginelli A, Liguori G, Belli G, Troiani T. Mechanisms of resistance to anti-epidermal growth factor receptor inhibitors in metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2016 Jul 28;22(28):6345-61.
16. Pillai RK, Lopategui JR, Dhall D, Guindi M, Slavin T, Lofton-Day CE, Patterson SD. The State of the Art in Colorectal Cancer Molecular Biomarker Testing. *Adv Anat Pathol*. 2016 Mar;23(2):92-103.
17. Benson AB 3rd, Venook AP, Cederquist L, Chan E, Chen YJ, Cooper HS, Deming D, Engstrom PF, Enzinger PC, Fichera A, Grem JL, Grothey A, Hochster HS, Hoffe S, Hunt S, Kamel A, Kirilcuk N, Krishnamurthi S, Messersmith WA, Mulcahy MF, Murphy JD, Nurkin S, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Wu CS, Gregory KM, Freedman-Cass D. Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Mar;15(3):370-398
18. Benson AB 3rd, Venook AP, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen YJ, Cooper HS, Engstrom PF, Enzinger PC, Fenton MJ, Fuchs CS, Grem JL, Grothey A, Hochster HS, Hunt S, Kamel A, Kirilcuk N, Leong LA, Lin E, Messersmith WA, Mulcahy MF, Murphy JD, Nurkin S, Rohren E, Ryan DP, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Sofocleous CT, Stoffel EM, Stotsky-Himelfarb E, Willett CG, Gregory KM, Freedman-Cass D. NCCN Guidelines Version 3.2017 Rectal Cancer
19. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, Grody W, Cushman-Vokoun AM, Funkhouser WK, Kopetz SE, Lieu C, Lindor NM, Minsky BD, Monzon FA, Sargent DJ, Singh VM, Willis J, Clark J, Colasacco C, Rumble RB, Temple-Smolkin R, Ventura CB, Nowak JA. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *J Mol Diagn*. 2017 Mar;19(2):187-225.

20. 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 JY, Ducreux M, Falcone A, Grothey A, Gruenberger T, Haustermans K, Heinemann V, Hoff P, Köhne CH, Labianca R, Laurent-Puig P, Ma B, Maughan T, Muro K, Normanno N, Österlund P, Oyen WJ, Papamichael D, Pentheroudakis G, Pfeiffer P, Price TJ, Punt C, Ricke J, Roth A, Salazar R, Scheithauer W, Schmoll HJ, Tabernero J, Taïeb J, Tejpar S, Wasan H, Yoshino T, Zaanan A, Arnold D. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016 Aug;27(8):1386-422.
21. van Brummelen EMJ, de Boer A, Beijnen JH, Schellens JHM. BRAF Mutations as Predictive Biomarker for Response to Anti-EGFR Monoclonal Antibodies. *Oncologist.* 2017 Jun 2. pii: theoncologist.2017-0031.
22. Masi G, Loupakis F, Salvatore L, Fornaro L, Cremolini C, Cupini S, et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(9):845-852.
23. Vaughn CP, Zobell SD, Furtado LV, Baker CL, Samowitz WS. Frequency of KRAS, BRAF, and NRAS mutations in colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011 May;50(5):307-12.
24. Raporty na podstawie danych z Centrum Onkologii – (<http://epid.coi.waw.pl/krn/>) stan na wrzesień 2013
25. Wojciechowska U., Nowotwory złośliwe w Polsce wskaźniki 5-letnich przeżyć, Centrum Onkologii 2010
26. Szczeklik Interna, Podręcznik chorób wewnętrznych, Praca Zbiorowa 2013, Redaktor naczelny dr. n. med. Piotr Gajewski
27. Korniluk J, Wcisło G, Nurzyński P i współ. Leczenie uzupełniające raka jelita grubego *Współczesna Onkologia* (2006) vol. 10; 3 (139-140).
28. Program zdrowotny dotyczący wczesnego wykrywania nowotworów jelita grubego, Zgierz 2009.
29. Karachadzis K., Paradowski L., Aktualna sytuacja epidemiologiczna nowotworów jelita grubego w Polsce; *Gastroenterologia Polska* 2012; 19(2): 64-69.
30. Nowacki MP.. Rak jelita grubego, Polska Unia Onkologii (http://www.puo.pl/pdf/rak_jelita_grubego.pdf).
31. Schmoll HJ., Van Cutsem E., Stein A., ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making, *Annals of Oncology* 2012; 23(10): 2479-2516.
32. Edwards MS., Chadda SD., Zhao Z., et al. A systematic review of treatment guidelines for metastatic colorectal cancer. *Colorectal Disease* 2011, 14: e31-47.
33. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu pokarmowego Aktualizacja 02.12.2015 rok Tom I Potemski P., Polkowski W. Bujko K, Didkowska J, Guzel Z, Herman R., Łacko A, Olszewski W, Pałucki J., Reguła J., , PTOK str. 180-206.
34. <https://www.zwrotnikraka.pl/rokowania-raka-jelita-grubego/>
35. Venook A, Niedzwiecki D, Lenz HJ et al. Impact of primary (1°) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34(15): 3504.
36. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Tabernero J, Van CE, Beier F et al.: Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol* 2016.
37. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V: The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer* 2017, 70: 87-98.
38. Cohen R, Cervera P, Svrcek M, Pellat A, Dreyer C, de GA et al.: BRAF-Mutated Colorectal Cancer: What Is the Optimal Strategy for Treatment? *Curr Treat Options Oncol* 2017, 18: 9.
39. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res.* 2014;20:5322–30.
40. Seligmann J, Fisher D, Elliott F, et al. Exploring the poor outcomes of BRAFmutant (BRAF Mut) advanced colorectal cancer (aCRC): analysis from 2,530 patients (pts) in randomized clinical trials (RCTs). *J Clin Oncol.* 2015;33:abstr 3509.
41. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang Z-Q, Lieu CH, Agarwal A, MaruDM, Sieber O, Desai J. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer.* 2011;117:4623–32.

42. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2017 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.71).
43. <http://www.aotm.gov.pl/>
44. <http://www.nice.org.uk>
45. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac>
46. <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
47. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>
48. <https://www.tlv.se/>
49. <http://www.cadth.ca>
50. <http://www.has-sante.fr/>
51. <http://www.health.gov.on.ca/en/public/programs/drugs/>
52. <https://www.msssi.gob.es/>
53. <http://www.awmsg.org/>
54. <http://www.sbu.se/>
55. <https://www.iqwig.de/>
56. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_41_11_2008_bewacizumab_Avastin.pdf
57. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/277/REK/RP_10_2015_Avastin.pdf
58. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/40>
59. <http://www.pharmac.govt.nz/2012/10/11/Notification%20regarding%20Roche%20proposal%20-%20rituximab%2C%20bevacizumab%2C%20valganciclovir%20and%20midazolam.pdf>
60. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_avastin_capecitabine_mrcr_fn_rec.pdf (aktualne na dzień: 20.07.2017 r.)
61. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R5-2010-Avastin/R_5_2010_Avastin_SRK_8_3_2010.pdf
62. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R5-2010-Avastin/stanowsko_RK_8_3_2010_bewacyzumab_Avastin.pdf
63. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-71-2011-bewacyzumab/Stanowisko_RK_AOTM_71_2011_Avastin.pdf
64. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-71-2011-bewacyzumab/R_57_2011_Avastin.pdf
65. http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/469_08_bevacizumab__Avastin_/bevacizumab__Avastin_ (aktualne na dzień: 20.07.2017 r.)
66. Roche Avastin remains the most requested drug in UK's Cancer Drug Found (http://www.pmlive.com/pharma_news/roches_avastin_remains_most_requested_drug_in_uks_cancer_drugs_fund_420592)
67. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_834628/avastin-bevacizumab-anticorps-monoclonal-qui-se-lie-au-vegfsynthese-d-avis?xtmc=&xtcr=2 (aktualne na dzień: 20.07.2017 r.)
68. HAS_2016; https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/avastin__summary_ct14663.pdf (aktualne na dzień 20.07.2017 r.)
69. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2008-07/positive-recommendations> (aktualne na dzień: 20.07.2017 r.)
70. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta118> (aktualne na dzień: 20.07.2017 r.)
71. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta212> (aktualne na dzień: 20.07.2017 r.)
72. <http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/ced/pdf/avastin.pdf> (aktualne na dzień: 20.07.2017 r.)

73. Charakterystyka produktu leczniczego 5-fluorouracil- EBEWE® (<http://onkologia-online.pl/upload/1/159/5-Fluorouracyl-Ebewe.pdf>) (aktualna na dzień: 25.07.2017)
74. Charakterystyka Produktu Leczniczego XELODA http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf (aktualna na dzień: 25.07.2017)
75. Charakterystyka Produktu Leczniczego ELOXATIN® (<http://www.sanofi-aventis.com.pl/produkty/Nasze%20produkty/Eloxatin%20-%20charakterystyka%20produktu.pdf>) (aktualna na dzień: 25.07.2017)
76. Charakterystyka Produktu Leczniczego Erbitux https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141205130402/anx_130402_pl.pdf (aktualna na dzień 25.07.2017)
77. Charakterystyka Produktu Leczniczego CAMPTO® (https://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:r69XAxTKIUJ:www.pfizer.com.pl/pacjent/drug_pdf/40+&hl=pl&gI=pl&pid=bl&srcid=ADGEESiO6f7Od-oNEcloWwQv3sLOxL60rDmHq1RJsZucp4z7vmArIO8hFXJS097BG9qvlivXwINyJLXpe7ipx3_kOzqlUoxo0ZkaleF81OI7Z27dq92CouVx1BByLz7L2jXxwND_hm&sig=AHIEtbSchyP9Hg_1IC3ldymQBDDuEBKh1Q) (aktualne na dzień: 25.07.2017)
78. Charakterystyka Produktu Leczniczego Leucovorin Ca TEVA (http://leki.urpl.gov.pl/files/Leucovorin_Ca_TEVA_10_20.pdf) (aktualna na dzień: 25.07.2017)
79. Charakterystyka Produktu Leczniczego Levofolic http://chpl.com.pl/data_files/2012-02-06_levofolic_ch.pdf (aktualna na dzień 25.07.2017)
80. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, May 2007, Clinical/Medical.
81. McCain Jr JA, The Ongoing Evolution of Endpoints In Oncology, Managed Care, May 2010, , Vol. 19, No. 5, Supplement 1.
82. Bendell JC, Bekaii-Saab TS, Cohn AL, Hurwitz HI, Kozloff M, Tezcan H et al.: Treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer initially treated with FOLFOX-bevacizumab or FOLFIRI-bevacizumab: results from ARIES, a bevacizumab observational cohort study. *Oncologist* 2012, 17: 1486-1495.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Dolegliwości i objawy w zależności od umiejscowienia guza [30]	14
Tabela 2. Klasyfikacja TNM raka jelita grubego wg UICC (aktualizacja 2010) [33].....	16
Tabela 3. Stopnie klinicznego zaawansowania raka jelita grubego i odbytnicy wg UICC wraz z odsetkami przeżyć 5 letnich wg danych SEER [26, 33]	17
Tabela 4. Sposób dawkowania analizowanych schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu I linii zaawansowanego raka jelita grubego.....	22
Tabela 5. Podsumowanie rekomendacji dotyczących terapii z udziałem bewacyzumabu w I linii mCRC [32]	23
Tabela 6. Czynniki, które należy wziąć pod uwagę dokonując wyboru sposobu leczenia pacjentów z mCRC [31]	25
Tabela 7. Klasyfikacja pacjentów według wytycznych ESMO	25
Tabela 8. Szczegółowa charakterystyka bewacyzumabu na podstawie ChPL Avastin® [1].....	27
Tabela 9. Rekomendacje refundacyjne dotyczące leku Avastin® w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC).....	31
Tabela 10. Stan finansowania bewacyzumabu na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2017 r [42]	33
Tabela 11. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S).....	38
Tabela 12 Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów wg wytycznych ESMO [31]	40
Tabela 13. Charakterystyka technologii medycznych stosowanych w skojarzeniu z ocenianą (folinian wapniowy [78] i kwas lewofolinowy [79])	41
Tabela 14. Charakterystyka technologii medycznych stosowanych w skojarzeniu z ocenianą (irynotekanu) [77]	43
Tabela 15. Charakterystyka technologii medycznych stosowanych w skojarzeniu z ocenianą (oksaliplatyna) [75].....	44
Tabela 16. Charakterystyka technologii medycznych stosowanych w skojarzeniu z ocenianą (5-fluorouracyl) [73]	44
Tabela 17. Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (cetuksymab) [76]	46
Tabela 18. Charakterystyka kapecytabiny [74].....	47
Tabela 19. Refundowane preparaty zawierające substancje czynne wykorzystywane w leczeniu I linii mCRC zgodnie z Obwieszczeniem MZ [42]	49
Tabela 20. Wyniki badania ankietowego dotyczące oszacowania populacji	57
Tabela 21. Udziały w rynku schematów chemioterapii stosowanych w populacji chorych z rakiem jelita grubego, którzy otrzymali leczenie uzupełniające z oksaliplatyną	59
Tabela 22. Udziały w rynku schematów chemioterapii stosowanych w populacji chorych z rakiem jelita grubego, którzy otrzymali leczenie uzupełniające bez udziału oksaliplatyny	60
Tabela 23. Udziały w rynku schematów chemioterapii stosowanych w populacji chorych z rakiem jelita grubego nowo zdiagnozowanych w IV stopniu zaawansowania choroby.	61