

Analiza Problemu Decyzyjnego

Erbitux[®] (cetuksymab)

w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia
zaawansowanego raka jelita grubego

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Merck Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.4 – ostatnia aktualizacja dnia 20 lipca 2020 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	11
1 Cel opracowania.....	12
2 Opis problemu zdrowotnego.....	12
2.1 Rak jelita grubego (ICD-10: C18-C20).....	12
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	13
2.3 Obraz kliniczny.....	13
2.4 Rozpoznanie	14
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie	15
2.6 Epidemiologia	15
2.7 Leczenie raka jelita grubego	19
2.7.1 Terapie celowane dostępne w leczeniu raka jelita grubego.....	20
2.7.2 Wytyczne kliniczne	21
2.7.2.1 Wytyczne kliniczne krajowe.....	21
2.7.2.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne.....	24
2.7.2.2.1 National Comprehensive Cancer Network.....	24
2.7.2.2.2 National Institute of Health Care Excellence	26
2.7.2.2.3 Spanish Society of Medical Oncology	27
2.7.2.2.1 Alberta Health Services.....	28
2.7.2.2.2 European Society of Medical Oncology	28
2.7.2.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	29
2.7.3 Finansowanie leczenia raka jelita grubego	33
2.8 Jakość życia	36
2.9 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	37
2.10 Niezaspokojone potrzeby kliniczne	44
3 Wybór populacji docelowej.....	45
4 Liczebność populacji docelowej	46
5 Opis ocenianej interwencji – Erbitux (cetuksymab)	51
5.1 Charakterystyka produktu leczniczego	51

5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	57
6	Rekomendacje agencji HTA dotyczące cetuksymabu	58
6.1	Rekomendacje AOTMiT	58
6.2	Rekomendacje zagraniczne	59
7	Dobór komparatorów.....	65
8	Dobór punktów końcowych	67
9	Zakres analiz.....	68
9.1	Analiza kliniczna.....	68
9.1	Analiza ekonomiczna	70
9.2	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	71
10	Załączniki.....	73
10.1	Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych	73
10.2	Opis komparatora – Vectibix (panitumumab)	75
10.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	82
10.3	Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka jelita grubego.....	82
10.4	Aktualnie obowiązujący program lekowy	103
10.5	Proponowane zmiany w aktualnie obowiązującym programie lekowym	117
10.6	Wkład autorów w opracowanie dokumentu	132
	Spis Tabel	133
	Piśmiennictwo	135

Wykaz skrótów

AHS	<i>Alberta Health Services</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEA	antygen rakowo-płodowy
CET+FOLFOX	Cetuksymab + chemioterapia w schemacie FOLFOX
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	Chemioterapia
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>cost minimisation analysis</i>)
CRC	Rak jelita grubego (z ang. <i>colorectal cancer</i>)
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Receptory nabłonkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FOLFIRI	Schemat chemioterapii: folinian wapniowy, irynotekan, fluorouracyl
FOLFOX	Schemat chemioterapii: folinian wapniowy, oksaliplatyna, fluorouracyl
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
mCRC	Rak jelita grubego z przerzutami odległymi (z ang. <i>metastatic colorectal cancer</i>)
MR	Rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	Międzynarodowe stowarzyszenie onkologiczne (z ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PAN+FOLFIRI	Panitumumab + chemioterapia w schemacie FOLFIRI

PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączonych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study design</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
SEOM	<i>Spanish Society of Medical Oncology</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TK	Tomografia komputerowa
TNM	Klasyfikacja zaawansowania nowotworu: T – wielkość guza (z ang. <i>tumor</i>), N – zajęcie węzłów chłonnych (z ang. <i>Nodules</i>), M – przerzuty odległe (z ang. <i>Metastases</i>)
UICC	<i>Union internationale contre le cancer</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
USG	Badanie ultrasonograficzne

Streszczenie

Cel

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab) w skojarzeniu ze schematem FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”.

Problem zdrowotny

Rak jelita grubego (ICD-10 C18-C20) powstaje w wyniku niekontrolowanego rozrostu komórek nabłonka wyściełającego wnętrze jelita grubego i lokalizuje się: w odbytnicy, esicy, wstępnicy, poprzecznicy i zstępnicy.

Objawy raka jelita grubego są niespecyficzne, a ich rodzaj i nasilenie zależy od lokalizacji guza pierwotnego i stopnia zaawansowania choroby. Mogą one obejmować krwawienia utajone lub jawne, bóle i wzdęcia brzucha, zmianę rytmu wypróżnień, chudnięcie, niedokrwistość czy gorączkę.

Rak jelita grubego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych. W Polsce jest drugim pod względem zapadalności nowotworem złośliwym u obu płci, a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. Zgodnie z danymi opublikowanymi w Krajowym Rejestrze Nowotworów w 2016 r.

odnotowano 18311 zachorowań i 11890 zgonów związanych z rozpoznaniem raka jelita grubego.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Podstawowym sposobem leczenia raka jelita grubego jest resekcja odcinka jelita, w którym zlokalizowany jest guz połączona z usunięciem okolicznych węzłów chłonnych. Leczenie operacyjne może obejmować także wycięcie przerzutów z wątroby lub z płuc. Obok leczenia operacyjnego można zastosować leczenie uzupełniające, zwłaszcza u chorych w III stopniu zaawansowania.

Leczenie systemowe zaawansowanego raka jelita grubego z przerzutami obejmuje głównie zastosowanie schematów chemioterapii zawierających fluorouracyl i irynotekan (np. FOLFIRI) lub oksaliplatynę (np. FOLFOX lub CAPEOX). W wybranych grupach chorych stosuje się skojarzenia wymienionych schematów z lekami celowanymi molekularnie. Dostępne opcje leczenia celowanego obejmują zastosowanie inhibitorów EGFR (cetuksymabu lub panitumumabu) lub leków antyangiogennych (bewacyzumabu, regorafenibu, afliberceptu, ramucyrumabu) czy triflurydyny/typiracylu.

W chwili obecnej w Polsce ze środków publicznych finansowany jest program lekowy „Leczenie raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, w ramach którego w leczeniu I linii przerzutowego raka jelita grubego zastosowane mogą być: cetuksymab + FOLFIRI, bewacyzumab + FOLFIRI, panitumumab + FOLFOX. Należy jednak podkreślić, że z uwagi na kryteria rejestracyjne oraz kryteria kwalifikacji do wspomnianego programu lekowego terapia skojarzona bewacyzumab + FOLFIRI nie stanowi właściwego

komparatora dla skojarzenia cetuksymab + FOLFIRI. Stosowanie bewacyzumabu ograniczone jest bowiem do populacji chorych, u których potwierdzono obecność aktywującej mutacji genu *KRAS* lub *NRAS*, podczas gdy populację docelową dla wnioskowanego skojarzenia cetuksymab + FOLFOX stanowią będą pacjenci, u których mutacje te będą wykluczone.

Z uwagi na powyższe jako komparator dla skojarzenia cetuksymab + FOLFOX należy przyjąć skojarzenie panitumumab + FOLFOX.

Dobór populacji docelowej

W ramach proponowanego programu lekowego populację docelową dla skojarzenia cetuksymab + FOLFOX stanowią będą chorzy na raka jelita grubego w stadium uogólnienia (IV stopień zaawansowania), u których nieobecne są mutacje w genach *KRAS* i *NRAS* (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie *BRAF V600E*.

Populacja ta częściowo odpowiada zakresowi wskazań refundacyjnych, określonych poprzez kryteria kwalifikacji do refundowanego już w programie skojarzenia panitumumab + FOLFOX.

Oceniana interwencja

Produkt leczniczy Erbitux jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR).

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu chemioterapią w schemacie FOLFOX w leczeniu chorych na przerzutowego raka jelita grubego i zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0. W celu odnalezienia najlepszych dostępnych danych naukowych zostanie wykonany przegląd systematyczny. Wyszukiwanie i selekcja badań do przeglądu systematycznego będzie oparta na kryteriach sformułowanych w schemacie PICOS.

- Populacja (P. z ang. *Population*) – przerzutowy, nieoperacyjny rak jelita grubego *KRAS/NRASwt*, *BRAFwt*;
- Interwencja (I. z ang. *Intervention*) – cetuksymab (CET) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFOX, stosowane zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- Komparatory (C. z ang. *Comparison*) – panitumumab (PAN) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu

FOLFOX, w schemacie analogicznym do stosowanego w ramach ocenianej interwencji; cetuksymab (CET) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFIRI – analiza uzupełniająca

- Punkty końcowe/ miary efektów zdrowotnych (O. z ang. *Outcomes*) – przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, jakość życia, bezpieczeństwo;
- Rodzaj włączonych badań (S. z ang *Study design*):
 - ocena CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji
 - ocena CET+FOLFOX – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną
 - przeglądy systematyczne, oceniające CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX.

Analiza ekonomiczna



Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Erbitux w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede

wszystkim z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania cetuksymabu we wskazaniu leczenia zaawansowanego raka jelita grubego.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznacze-

nia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji preparatu Erbitux w ramach programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia cetuksymabem w skojarzeniu ze schematem FOLFOX jako świadczenia gwarantowanego w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu Erbitux o skojarzenie ze schematem FOLFOX.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do programu lekowego z zastosowaniem leku Erbitux w leczeniu pierwszej linii. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania

głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenie wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia (koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych), a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**



1 Cel opracowania

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab) w skojarzeniu ze schematem FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Rak jelita grubego (ICD-10: C18-C20)

Powstaje on w wyniku niekontrolowanego rozrostu komórek nabłonka wyścielającego wnętrze jelita grubego (*Potemski 2015*). Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 rak jelita grubego obejmuje kody rozpoznania od C18 do C20. Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 raka jelita grubego.

Kod rozpoznania ICD-10	Rozpoznanie
C18	Nowotwór złośliwy jelita grubego
C18.0	jelito ślepe
C.18.1	wyrostek robaczkowy
C18.2	okrężnica wstępująca
C18.3	zgięcie wątrobowe
C18.4	okrężnica poprzeczna
C18.5	zgięcie śledzionowe
C18.6	okrężnica zstępująca
C18.7	Esica
C18.8	zmiana przekraczająca granice okrężnicy
C18.9	okrężnica, nieokreślona
C19	Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego
C19.1	okrężnica z odbytnicą
C19.2	zgięcie krzyżowe (okrężnicy esowatej)
C20	Nowotwór złośliwy odbytnicy

2.2 Etiologia i patofizjologia

Większość raków jelita grubego rozwija się na podłożu gruczolaka. Istnieje także możliwość rozwoju nowotworów jelita grubego na podłożu niezmienionej makroskopowo błony śluzowej (tzw. typ raka *de novo*). Około 75% przypadków stanowią raki sporadyczne, zaś pozostała część to raki występujące rodzinnie lub na podłożu uwarunkowanych genetycznie zespołów (*Potemski 2015*). Do uznanych stanów przedrakowych w jelicie grubym zalicza się pojedyncze gruczolaki, zespoły polipowatości rodzinnej oraz nieswoiste choroby zapalne jelit (*Reguła 2019*).

Za powstanie i rozwój raka jelita grubego odpowiada wiele czynników, wśród których najważniejsze są czynniki genetyczne i środowiskowe (*Reguła 2019*).

Działaniem czynników środowiskowych tłumaczy się różnice w epidemiologii raka jelita grubego. Jako najważniejszy wskazuje się sposób odżywiania – dietę bogatą w tłuszcze zwierzęce i czerwone mięso, a ubogą w warzywa i owoce, wapń i selen (*Reguła 2019, Potemski 2015*).

Wskazuje się również na rolę czynników epidemiologicznych tj. wiek (szczyt zapadalności przypada na 75. rż.), zwiększona masa ciała i mała aktywność fizyczna (większa zapadalność u osób z nadwagą i wykazujących małą aktywność fizyczną), rasa biała, czynniki geograficzne (największa zapadalność w krajach północnej Europy) (*Potemski 2015*).

2.3 Obraz kliniczny

Rak jelita grubego lokalizuje się: w odbytnicy (30-50%), esicy (15-20%), wstępnicy (14%), poprzecznicy (9%) i zstępnicy (6%) (*Potemski 2015*).

Objawy raka jelita grubego zależą od jego lokalizacji i stopnia zaawansowania (patrz tabela poniżej).

Tabela 2. Symptomatologia raka jelita grubego (*Potemski 2015*).

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

Objawy	Lewa połowa jelita grubego (%)	Prawa połowa jelita grubego (%)	Łącznie (%)
Wyczuwalny guz	8	32	14
Wzdęcie brzucha	12	16	13
Brak łaknienia	8	26	11
Gorączka	10	12	11
Niedrożność	7	5	6

Rak prawej połowy okrężnicy zwykle powoduje utajone krwawienie do jelita, z postępującą niedokrwistością. Do najczęstszych objawów raka lewej połowy okrężnicy i odbytnicy należą jawne krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i zmiana rytmu wypróżnień – biegunka z domieszką śluzu lub zaparcie. Raka dolnej części odbytnicy zwykle można wyczuć podczas badania *per rectum*. Pierwszymi objawami raka tej części jelita mogą być uczucie parcia na stolec, ból, stolce ołówkowate, biegunka lub niedrożność (pierwszy objaw w przypadku 6% przypadków jelita grubego). Masywny krwotok lub perforacja jelita zdarzają się rzadko (*Reguła 2019*).

2.4 Rozpoznanie

Do nieprawidłowości stwierdzanych w badaniach laboratoryjnych należą: niedokrwistość mikrocytarna, podwyższone stężenie antygenu rakowo-płodowego (CEA; u 10-15% chorych wynik jest prawidłowy) oraz dodatni wynik testu na obecność krwi utajonej w kale (*Reguła 2019, Potemski 2015*).

Najważniejszym badaniem diagnostycznym jest kolonoskopia, która umożliwia wykrycie guza, pobranie wycinków i obejrzenie całego jelita w poszukiwaniu zmian synchronicznych (drugie ognisko raka występuje u 1-3% chorych, ale synchroniczne polipy w innej części jelita u 30%) (*Reguła 2019*).

W przypadku obrazowania przerzutów do wątroby, otrzewnej i węzłów chłonnych przydatne jest wykonanie TK i MR. USG jamy brzusznej cechuje mniejsza czułość w wykrywaniu przerzutów, natomiast ultrasonografia przezodbytnicza (endosonografia) pozwala ocenić głębokość naciekania przez nowotwór ściany odbytnicy i zajęcie okolicznych węzłów chłonnych. Do oceny miejscowego i regionalnego zaawansowania raka odbytnicy jest przydatny MR miednicy. Innym badaniem diagnostycznym jest PET, który jednak ma niewielką wartość przy określaniu stopnia guza pierwotnego, ale jest dobrą metodą wykrywania wznowy raka jelita grubego (*Reguła 2019*).

Rozpoznanie różnicowe raka jelita grubego obejmuje wykluczenie: choroby uchyłkowej okrężnicy, choroby zrostowej, zespołu wrzodu samoistnego odbytnicy, owrzodzenia jelita grubego spowodowa-

nego stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych, guzków krwawniczych, infekcyjnych i nieswoistych zapaleń jelita grubego oraz innych nowotworów jelita (chłoniaka, rakowiaka) (Reguła 2019).

Do oceny zaawansowania raka jelita grubego stosuje się klasyfikację TNM UICCC, opartą na trzech składowych: T – wielkość/rozległość guza pierwotnego, N – brak lub obecność oraz rozległość przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, M – brak lub obecność przerzutów odległych (Reguła 2019).

2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Rokowanie zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację raków jelita grubego oraz odsetki 5-letnich przeżyć po operacji.

Tabela 3. Klasyfikacja raków jelita grubego oraz odsetki 5-letnich przeżyć po operacji (Reguła 2019).

Stopień	Klasyfikacja TNM	Opis	5-letnie przeżycie
0	Tis, N0, M0	Rak ograniczony do błony śluzowej	100%
I	T1-T2, N0, M0	Guz nieprzekraczający błony mięśniowej	85-100%
II	T3-T4, N0, M0	Guz przekraczający ścianę jelita	50-80%
III	T1-T4, N1-N2, M0	Przerzuty w węzłach chłonnych	30-60%
IV	T1-T4, N0-N2, M1	Przerzuty odległe	Do 25%

2.6 Epidemiologia

Rak jelita grubego (okrężnicy, zagięcia odbytniczo-esiczego, odbytnicy i odbytu, ICD C18–C20) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych — w Polsce zajmuje pod tym względem 2. miejsce u obu płci (mężczyźni — 12,4%; kobiety — 10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta (Potemski 2015).

Zgodnie z danymi opublikowanymi w Krajowym Rejestrze Nowotworów w 2016 r. odnotowano 18311 zachorowań i 11890 zgonów związanych z rozpoznaniem raka jelita grubego. Standaryzowane współczynniki zachorowań (względem populacji europejskiej) w 2016 r. u kobiet wynosiły dla ICD-10: C18 –

16,8/100 000/rok, C19 – 2,14/100 000/rok, C20 – 7,50/100 000/rok, natomiast u mężczyzn dla ICD-10: C18 – 27,14/100 000/rok, C19 – 3,73/100 000/rok, C20 – 16,43/100 000/rok. Standaryzowane współczynniki zgonów wynosiły u kobiet ICD-10: C18 – 10,6/100 000/rok, C19 – 0,76/100 000/rok, C20 – 4,03/100 000/rok, natomiast u mężczyzn dla ICD-10: C18 – 19,24/100 000/rok, C19 – 1,73/100 000/rok, C20 – 9,52/100 000/rok (KRN 2019).

Tabela 4. Zachorowania i zgony na raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20) w Polsce w latach 2016 (KRN 2019).

Rok		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
zachorowania												
mężczyźni	C18	4090	4278	4298	4612	4819	4811	5188	5181	5401	5742	5944
	C19	396	465	465	466	565	549	687	735	838	856	808
	C20	3075	3149	3188	3173	3229	3461	3463	3545	3622	3571	3584
kobiety	C18	3758	3891	3961	4205	4301	4381	4567	4820	4938	5073	5119
	C19	299	363	380	399	387	477	555	546	618	640	617
	C20	2006	2098	2150	2148	2267	2247	2259	2353	2325	2245	2239
ogółem		13624	14244	14442	15003	15568	15926	16719	17180	17742	18127	18311
Zgony												
mężczyźni	C18	3330	3540	3676	3736	3768	3675	3917	3853	3957	4208	4232
	C19	97	110	150	156	176	216	197	252	295	346	379
	C20	1387	1491	1559	1624	1852	1842	1858	1998	2047	2144	2089
kobiety	C18	3061	3071	3266	3250	3293	3213	3492	3335	3400	3547	3582
	C19	84	107	104	120	142	173	197	238	194	277	254
	C20	1006	1053	1160	1217	1277	1275	1288	1376	1272	1374	1354
ogółem		8965	9372	9915	10103	10508	10394	10949	11052	11165	11896	11890

W dokumentach odnalezionych na stronach AOTMiT odnaleziono dane dotyczące liczby chorych leczonych w ramach świadczeń finansowanych z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) tj. liczby dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C18-C20. Zgodnie z najnowszymi danymi udostępnionymi przez NFZ w 2018 r. rozpoznania takie miało 120 068 pacjentów, a liczba noworozpoznanych wyniosła 30 569 osób. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 5. Liczba chorych na raka jelita grubego leczonych w ramach świadczeń finansowanych z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

Rok	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C18-C20							
<i>AOTMiT Vectibix AWA 2019</i>	-	-	-	-	113213	116367	120068
<i>AOTMiT Vectibix AWA 2017</i>	100241	102006	104557	107513	108718	-	-
<i>AOTMiT Avastin AWA 2017</i>	96358	99648	104709	110008	113373	105782 ^a	-
Liczba nowych dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C18-C20							
<i>AOTMiT Vectibix AWA 2019</i>	-	-	-	-	32574	31067	30569

a dane za okres od stycznia do września 2017 r.

Szacuje się, że prawie 40% chorych na raka jelita grubego rozwinięte przerzuty, a 25% pacjentów posiada przerzuty odległe w momencie diagnozy (*Insua 2017*). W dokumentach AOTMiT przedstawiono opinie ankietowanych ekspertów klinicznych dotyczące liczebności populacji docelowej dla wnioskowanych technologii lekowych oraz oszacowania własne Wnioskodawców (dane te podsumowuje Tabela 6).

W przypadku ostatniej z ocen dla panitumumabu (dot. stosowania tej substancji czynnej w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie FOLFIRI w I linii leczenia; zlecenie 165/2019) Analitycy AOTMiT wskazywali, że oszacowania przedstawione przez eksperta klinicznego dotyczące rocznej populacji chorych na raka jelita grubego *de facto* odnoszą się do populacji chorych na ten nowotwór w IV stadium zaawansowania, stanowiących populację docelową dla leku Vextibix. Jak zaznaczono w analizie weryfikacyjnej szacunki eksperta były zgodne z oszacowaniem przedstawionym przez Wnioskodawcę (którego szczegóły zostały utajnione). W przypadku pozostałych analizowanych dokumentów oszacowania ekspertów wskazywały na niedoszacowanie populacji docelowej przez Wnioskodawcę (*AOTMiT Avastin AWA 2014*) lub nie było możliwe przeprowadzenie tego typu porównania z uwagi na brak opinii eksperckich lub utajnienie oszacowań Wnioskodawcy.

Tabela 6. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące liczebności populacji wnioskowanych oraz oszacowania własne Wnioskodawców

Technologia wnioskowana	Ekspert kliniczny	Opinie ekspertów		Liczebność populacji oszacowana przez Wnioskodawcę
		Roczna liczba pacjentów stosujących technologię po objęciu finansowaniem	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	
panitumumab + FOLFIRI (I linia leczenia, stadium IV) (AOTMiT Vectibix AWA 2019)	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski	2000	50%	bd.
panitumumab + FOLFOX (I linia leczenia, stadium IV) (AOTMiT AWA Vectibix 2014)	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski	2000	bd.	bd.
	Prof. dr hab. Zbigniew Wojtukiewicz	100-200	bd.	bd.
	Ekspert PUO	170	bd.	bd.
Bewacyzumab + FOLFRI (I linia leczenia, stadium IV) (AOTMiT Avastin AWA 2017)	bd.	bd.	bd.	502-505
Bewacyzumab + FOLFRI (I linia leczenia, stadium IV) (AOTMiT Avastin AWA 2014)	Prof. Piotr Potemski	1500	bd.	500-600

Istotnych informacji o rzeczywistej liczbie chorych leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)” dostarczają Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia. Należy jednak podkreślić, że sposób prezentacji danych uniemożliwia rozróżnienie linii leczenia, w ramach której stosowano daną substancję czynną. Dane te podsumowano w tabelach poniżej.

Tabela 7. Liczba osób objętych programem „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”

Produkt rozliczeniowy		2016 II kw.	2016 IV kw.	2017 II kw.	2017 IV kw.	2018 II kw.	2018 IV kw.	2019 II kw.
Nazwa	Kod							
Bevacizumabum	5.08.09.00000006	815	1236	836	1354	971	1384	952
Cetuximabum	5.08.09.00000010	215	334	249	749	897	1352	1107
Panitumumabum	5.08.09.00000049	468	739	529	814	704	1069	723
Afliberceptum	5.08.09.0000138	-	-	-	25	61	136	169

Tabela 8. Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”.

Produkt rozliczeniowy		2016 II kw.	2016 IV kw.	2017 II kw.	2017 IV kw.	2018 II kw.	2018 IV kw.	2019 II kw.
Nazwa	Kod							
Bevacizumabum	5.08.09.0000006	2985191,58	6665812,33	3136207	6648848,58	2995777,88	273839	3541907,22
Cetuximabum	5.08.09.0000010	1048101,36	2381211,15	1033488	3523742,52	4051000,20	499850	6045992,934
Panitumumabum	5.08.09.0000049	1052141,88	2377480,09	1186722	2349745,90	1387927,63	156218	1771137,544
Afliberceptum	5.08.09.0000138	-	-	-	16479,62	72683,60	20168	229994,667

Szczegółowe oszacowanie liczebności populacji docelowej dla schematu CET+FOLFOX przedstawiono w Rozdziale 4.

2.7 Leczenie raka jelita grubego

Leczenie operacyjne

Podstawowym sposobem leczenia raka jelita grubego (odbytnicy lub okrężnicy) jest resekcja odcinka jelita, w którym zlokalizowany jest guz połączona z usunięciem okolicznych węzłów chłonnych. W wybranych grupach chorych (głównie pacjentów z poważnymi obciążeniami internistycznymi, u których niewłaściwe jest leczenie operacyjne) postępowanie alternatywne może stanowić radykalna radioterapia. Leczenie operacyjne może obejmować także wycięcie przerzutów z wątroby lub z płuc (*Reguła 2019*).

Leczenie uzupełniające

Podstawowym wskazaniem do leczenia uzupełniającego jest III stopień zaawansowania nowotworu (*Potemski 2015*). Chemioterapię uzupełniającą stosuje się u chorych na raka okrężnicy po operacji, w dobrym i średnim stanie sprawności w przypadku przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Ponadto leczenie to można rozważyć w przypadku stwierdzenia innych niekorzystnych czynników rokowniczych tj. cecha pT4, niski stopień zróżnicowania nowotworu, niedostateczna liczba pobranych lub zbadanych węzłów chłonnych lub w przypadku zwiększonego ryzyka związanego z zabiegiem operacyjnym. W leczeniu uzupełniającym stosuje się najczęściej fluorouracyl z folinianem wapnia lub kapecytabinę oraz oksaliplatynę (w różnych schematach). Chemioterapia uzupełniająca ma ograniczoną wartość u chorych na raka odbytnicy, podobnie jak radioterapia uzupełniająca u chorych na raka okrężnicy (*Reguła 2019*).

Leczenie systemowe zaawansowanego raka z przerzutami

Zazwyczaj u chorych w dobrym stanie sprawności stosuje się w I linii leczenia schematy zawierające fluorouracyl i irynotekan (np. FOLFIRI) lub oksaliplatynę (np. FOLFOX lub CAPEOX). Można również zastosować leczenie celowane molekularnie (Reguła 2019).

2.7.1 Terapie celowane dostępne w leczeniu raka jelita grubego

W leczeniu raka jelita grubego dostępne są leki ukierunkowane molekularnie. Spośród terapii dopuszczonych do stosowania należy wskazać cetuksymab, panitumumab, bewacyzumab, aflibercept, ramucyrumab oraz regorafenib (zarejestrowane zarówno przez EMA i FDA). W poniższej tabeli przedstawiono zakres wskazań rejestracyjnych dla preparatów zawierających wymienione substancje czynne.

Tabela 9. Zakres wskazań rejestracyjnych terapii celowanych stosowanych w leczeniu raka jelita grubego.

Nazwa handlowa (substancja czynna)	Wskazanie rejestracyjne EMA
Erbitux (cetuksymab)	Erbitux jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dzikiego: <ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie, w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFOX w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatynie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu.
Vectibix (panitumumab)	Produkt leczniczy Vectibix jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (ang. <i>metastatic colorectal cancer</i> , mCRC) i z genami RAS bez mutacji (typ dziki): <ul style="list-style-type: none"> w pierwszym rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX lub FOLFIRI. w drugim rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFIRI u pacjentów, którzy otrzymywali w pierwszym rzucie chemioterapię opartą na fluoropirymidynie (z wyłączeniem irynotekanu) w monoterapii po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan.
Avastin (bewacyzumab)	Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.
Zaltrap (aflibercept)	ZALTRAP jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z irynotekaniem/5-fluorouracylem/kwasem folinowym (schemat chemioterapii FOLFIRI) u dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami (ang. <i>metastatic colorectal cancer</i> , MCRC), w przypadku oporności lub progresji choroby po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatynę.
Cyramza (ramucyrumab)	Produkt leczniczy Cyramza w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI (irynotekan, kwas foliowy i 5-fluorouracyl) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami (mCRC, ang. <i>metastatic colorectal cancer</i>), u których wykazano progresję choroby w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia bewacyzumabem, oksaliplatyną i fluoropirymidyną.
Stivarga (regorafenib)	Produkt leczniczy Stivarga jest wskazany w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. <i>colorectal cancer</i> , CRC), uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia, tj. chemioterapii opartej na fluoropi-

Nazwa handlowa (substancja czynna)	Wskazanie rejestracyjne EMA
rymidynie, leczenia z zastosowaniem leku anty-VEGF lub anty-EGFR.	

2.7.2 Wytyczne kliniczne

2.7.2.1 Wytyczne kliniczne krajowe

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2015 r. zasadniczą rolę w terapii raka okrężnicy odgrywa leczenie chirurgiczne — uznaje się je również za metodę radykalną u wybranych chorych z obecnością przerzutów odległych. Uzupełniająca CTH zwiększa odsetek wyleczeń u chorych charakteryzujących się dużym ryzykiem nawrotu, a CTH w postępowaniu paliatywnym istotnie wydłuża czas życia chorych. W przeciwieństwie do raka odbytnicy, rola RTH w leczeniu chorych na raka okrężnicy ma marginalne znaczenie (*Potemski 2015*).

Klasyczna chemioterapia

Jak wskazują wytyczne u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej preferowane jest zastosowanie w pierwszej linii leczenia schematów zawierających poza fluoropirymidyną także irynotekan (np. FOLFIRI) lub oksaliplatynę (np. FOLFOX lub CAPOX). Skojarzenie kapecytabiny i irynotekanu, ze względu na złą tolerancję leczenia, nie jest polecane. Schemat CAPOX, mimo że w porównaniu z programem FOLFOX pozwala na uzyskanie nieco mniejszej liczby odpowiedzi bezpośrednich, charakteryzuje się podobną skutecznością zarówno w odniesieniu do czasu wolnego od progresji, jak i czasu przeżycia całkowitego. Wybór konkretnego schematu zależy od obecności przeciwwskazań do podania irynotekanu lub oksaliplatyny wynikających z oczekiwanych toksyczności oraz zaplanowanej strategii leczenia sekwencyjnego. Chemioterapia według programu FOLFIRI lub FOLFOX-4 pozwala na uzyskanie odpowiedzi bezpośrednich u 31–53% i mediany czasu wolnego od progresji wynoszącego 7–9 miesięcy (*Potemski 2015*).

Terapia ukierunkowana molekularnie

W wytycznych wskazano, iż obecnie wykorzystywane leki ukierunkowane molekularnie, u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego, to przeciwciała monoklonalne bewacyzumab oraz cetuksymab i panitumumab, a ostatnio także aflibercept i regorafenib. Dla bewacyzumabu, afliberceptu i regorafenibu nie ma żadnych czynników predykcyjnych. Aby rozpocząć leczenie cetuksymabem lub panitumumabem, konieczne jest wykazanie prawidłowych genów RAS (ok. 45% chorych ma mutację aktywującą

geny *KRAS* lub *NRAS* i terapia jest u nich nieskuteczna) oraz dodatkowo obecności *EGFR* w przynajmniej 1% komórek raka (wymóg rejestracyjny dla cetuksymabu) (Potemski 2015).

Według ekspertów PTOK bewacyzumab dodany do programów CTH zawierających oksaliplatynę, stosowanych w pierwszej linii leczenia, nie wydłuża czasu przeżycia całkowitego oraz nie wpływa na zwiększenie odsetka odpowiedzi bezpośrednich. Przeciwciało dołączone do FU z folinianem wapniowym zwiększa odsetek odpowiedzi bezpośrednich oraz wydłuża czas przeżycia wolny od progresji, ale wpływ leku na czas przeżycia całkowitego jest niepewny. Wartość bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia jest przedmiotem kontrowersji, zwłaszcza że z leczeniem wiążą się często istotne objawy niepożądane (np. zwiększone ryzyko krwawień, wyższy ciśnienia tętniczego, białkomocz, udary mózgu). Jeśli lek ten jest stosowany, należy kojarzyć go ze schematem FOLFIRI. Badania, w których retrospektywnie analizowano stan genu *KRAS*, wskazują, że przeciwciało skojarzone z CTH FOLFIRI lub FOLFOX-4 wpływa na istotne zwiększenie odsetka odpowiedzi bezpośrednich i wydłużenie czasu wolnego od progresji. W skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w badaniu III fazy wykazano wydłużenie czasu przeżycia całkowitego — mediana czasu przeżycia chorych otrzymujących cetuksymab wynosiła 23,5 miesiąca w porównaniu z 20,0 miesiącami dla chorych leczonych tylko przy zastosowaniu schematu FOLFIRI (znamienna redukcja względnego ryzyka zgonu o 20%) — jednak chorzy w ramieniu kontrolnym po progresji byli leczeni suboptymalnie (terapię anti-EGFR w kolejnych liniach otrzymało tylko 31%). Ostatnio przedstawiono retrospektywną analizę dotyczącą chorych z prawidłowymi genami *RAS* — skuteczność leczenia skojarzonego była nieco większa (mediana czasu przeżycia 28,4 wobec 20,2 miesiąca; zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 31%). Panitumumab dołączony do CTH FOLFOX nieznacznie wydłuża czas wolny od progresji i granicznie zwiększa częstość odpowiedzi bezpośrednich oraz wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (mediana 26 wobec 20,2 miesiąca) (Potemski 2015).

Tabela 10. Wybrane schematy chemioterapii i leki ukierunkowane molekularnie wykorzystywane w leczeniu raka jelita grubego (Potemski 2015).

Schemat	Lek	Dawka	Częstość podawania
LVFU2	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie i.v. przez 2 h, dzień 1. i 2.	Co 14 dni
	Fluorouracyl	400 mg/m ² i.v., dzień 1. i 2.	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie i.v. przez 22 h, dzień 1. i 2.	
Kapecytabina	Kapecytabina	1250 mg/m ² p.o. 2 ½ razy dziennie, dzień 1.–14.	Co 21 dni
FOLFOX-4	Oksaliplatyna	85 mg/m ² we wlewie i.v. przez 2 h jednocześnie	Co 14 dni

Erbix® (cetuksymab)

w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego

Schemat	Lek	Dawka	Częstość podawania
		z folinianem, dzień 1.	
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie i.v. przez 2 h, dzień 1. i 2.	
	Fluorouracyl	400 mg/m ² i.v., dzień 1. i 2.	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie i.v. przez 22 h, dzień 1. i 2.	
	Irynotekan	150 mg/m ² we wlewie i.v. przez 30 min, dzień 1.	
	Oksaliplatyna	65 mg/m ² we wlewie i.v. przez 2 h jednocześnie z folinianem, dzień 2.	
FOLFOXIRI	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie i.v. przez 2 h, dzień 2. i 3.	Co 14 dni
	Fluorouracyl	400 mg/m ² i.v., dzień 2. i 3.	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie i.v. przez 22 h, dzień 2. i 3.	
	Fluorouracyl	400 mg/m ² i.v., dzień 1. i 2.	
	Fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie i.v. przez 22 h, dzień 1. i 2.	
FOLFIRI	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie i.v. przez 2 h, dzień 1. i 2.	Co 14 dni
	Irynotekan	180 mg/m ² we wlewie i.v. przez 30–90 min, dzień 1.	
CAPOX (XELOX)	Kapecytabina	850–1000 mg/m ² p.o. 2 ¥ dziennie, dzień 1.–14.	Co 21 dni
	Oksaliplatyna	130 mg/m ² i.v., dzień 1.	
Monoterapia irynotekaniem	Irynotekan	350 mg/m ² i.v., dzień 1.	Co 21 dni
Bewacyzumab z FOLFOX-4 (w drugiej linii)	Bewacyzumab FOLFOX-4	10 mg/kg wlew i.v. przez 30–90 min Dawki leków typowe	Co 14 dni
Cetuksymab z FOLFIRI	Cetuksymab FOLFIRI	Pierwsze podanie 400 mg/m ² wlew i.v. przez 2 h, następnie 250 mg/m ² wlew i.v. przez 1 godz. dzień 1. przed FOLFIRI	Co 7 dni (FOLFIRI co 14 dni)
Panitumumab z FOLFOX-4	Panitumumab FOLFOX-4	6 mg/kg wlew i.v. przez 1 h dzień 1. przed FOLFOX-4	Co 14 dni
Aflibercept z FOLFIRI (w drugiej linii)	Aflibercept FOLFIRI	4 mg/kg wlew i.v. przez 1 h dzień 1. przed FOLFIRI	Co 14 dni
Cetuksymab (w trzeciej linii)	Cetuksymab	Pierwsze podanie 400 mg/m ² wlew i.v. przez 2 h, a następnie 250 mg/m ² wlew i.v. przez 1 h	Co 7 dni
Panitumumab (w trzeciej linii)	Panitumumab	6 mg/kg wlew i.v. przez 1 h	Co 14 dni
Regorafenib	Regorafenib	160 mg p.o. 1 ¥ dz., dzień 1.–21	Co 28 dni

Dawka fluorouracylu może być modyfikowana w szczególnych sytuacjach klinicznych na podstawie określenia stężenia leku w osoczu.

* lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce.

2.7.2.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

2.7.2.2.1 National Comprehensive Cancer Network

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej opublikowanymi w marcu 2020 r. przez *National Comprehensive Cancer Network* (wersja 2.2020) w terapii I linii raka jelita grubego zaleca się:

- u osób z nieoperacyjnymi, synchronicznymi przerzutami do wątroby i/lub płuca lub osób w stadium nieoperacyjnym:
 - bewacyzumab ± FOLFIRI lub FOLFOX lub CAPEOX lub FOLFOXIRI (kategoria rekomendacji 2A);
 - panitumumab ± FOLFIRI lub FOLFOX lub FOLFOXIRI (wyłącznie u chorych z brakiem mutacji *KRAS/NRAS/BRAF*) (kategoria rekomendacji 2A);
 - cetuksymab ± FOLFIRI lub FOLFOX lub FOLFOXIRI (wyłącznie u chorych z brakiem mutacji *KRAS/NRAS/BRAF* i guzami lewostronnymi) (kategoria rekomendacji 2A; 2B dla skojarzenia cetuksymab + FOLFOXIRI);
- u osób z synchronicznymi przerzutami brzuszными/otrzewnowymi, niepowodującymi obstrukcji:
 - w podgrupie chorych kwalifikujących się do leczenia intensywnego:
 - bewacyzumab ± FOLFOX (kategoria rekomendacji 2A);
 - bewacyzumab ± CAPEOX (kategoria rekomendacji 2A);
 - cetuksymab lub panitumumab + FOLFOX (wyłącznie u chorych z brakiem mutacji *KRAS/NRAS/BRAF* i guzami lewostronnymi) (kategoria rekomendacji 2A);
 - bewacyzumab ± FOLFIRI (kategoria rekomendacji 2A);
 - cetuksymab lub panitumumab + FOLFIRI (wyłącznie u chorych z brakiem mutacji *KRAS/NRAS/BRAF*) (kategoria rekomendacji 2A);
 - bewacyzumab ± FOLFOXIRI (kategoria rekomendacji 2A);
 - w podgrupie chorych niekwalifikujących się do leczenia intensywnego:
 - bewacyzumab ± 5FU + leukoworyna + (kategoria rekomendacji 2A);
 - bewacyzumab ± kapecytabina (kategoria rekomendacji 2A);
 - cetuksymab lub panitumumab (wyłącznie u chorych z brakiem mutacji *KRAS/NRAS/BRAF* i guzem lewostronnym) (kategoria rekomendacji 2B);
 - niwolumab lub pembrolizumab (wyłącznie u chorych dMMR/MSI-H) (kategoria rekomendacji 2A);

- niwolumab + ipilimumab (wyłącznie u chorych dMMR/MSI-H) (kategoria rekomendacji 2B)
- pertuzumab lub lapatynib + trastuzumab (HER2-dodatni, RAS oraz BRAF WT) (NCCN 2.2020).

Szczegółowe informacje dotyczące schematów zalecanych w wytycznych zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wybrane schematy chemioterapii i leki ukierunkowane molekularnie wykorzystywane w leczeniu raka jelita grubego (NCCN 2.2020).

Schemat	Lek	Dawka	Częstość podawania
CAPEOX	oksalipatyna	130 mg/m ² i.v. dzień 1.	Co 21 dni
	kapecytabina	1000 mg/m ² 2 x dziennie p.o. przez 14 dni	
FOLFIRI	irynotekan	180 mg/m ² i.v. przez 30–90 min, dzień 1.	Co 14 dni
	kwas folinowy	400 mg/m ² i.v. czas trwania wlewu dopasowany do wlewu irynotekanu, dzień 1.	
	fluorouracyl	400 mg/m ² bolus dzień 1., następnie 1200 mg/m ² /dzień w ciągu dwóch dni (łącznie 2400 mg/m ² w ciągu 46-48 godzin) i.v. we wlewie ciągłym	
mFOLFOX	oksalipatyna	85 mg/m ² i.v. dzień 1.	Co 14 dni
	kwas folinowy	400 mg/m ² dzień 1.	
	fluorouracyl	400 mg/m ² bolus dzień 1., następnie 1200 mg/m ² /dzień w ciągu dwóch dni (łącznie 2400 mg/m ² w ciągu 46-48 godzin) i.v. we wlewie ciągłym	
mFOLFOX	oksalipatyna	85 mg/m ² i.v. dzień 1.	Co 14 dni
	kwas folinowy	400 mg/m ² dzień 1.	
	fluorouracyl	1200 mg/m ² /dzień w ciągu dwóch dni (łącznie 4200 mg/m ² w ciągu 46-48 godzin) i.v. we wlewie ciągłym	
FOLFOXIRI	irynotekan	165 mg/m ² i.v. dzień 1.	Co 14 dni
	oksalipatyna	85 mg/m ² i.v. dzień 1.	
	kwas folinowy	400 mg/m ² dzień 1.	
	fluorouracyl	1600 mg/m ² /dzień w ciągu 2 dni (łącznie 3200 mg/m ² w ciągu 48 godzin) we wlewie ciągłym	
bewacyzumab + FOLFOX	bewacyzumab	5 mg/kg i.v. dzień 1.	Co 14 dni
panitumumab + FOLFOX	panitumumab	6 mg/kg i.v. w ciągu 60 min., dzień 1.	Co 14 dni
cetuksymab + FOLFOX	cetuksymab	400 mg/m ² i.v. w ciągu 2 godz. w czasie pierwszego wlewu, a następnie 250 mg/m ² i.v. w ciągu 60 min tygodniowo lub 500 mg/m ² i.v. w ciągu 2 godz., dzień 1.	Co 14 dni
bewacyzumab + FOLFIRI	bewacyzumab	5 mg/kg i.v. dzień 1.	Co 14 dni

Schemat	Lek	Dawka	Częstość podawania
cetuksymab + FOLFIRI	cetuksymab	400 mg/m ² i.v. w ciągu 2 godz. w czasie pierwszego wlewu, a następnie 250 mg/km ² i.v. w ciągu 60 min tygodniowo lub 500 mg/m ² i.v. w ciągu 2 godz., dzień 1.	Co 14 dni
panitumumab + FOLFIRI	panitumumab	6 mg/kg i.v. w ciągu 60 min., dzień 1.	Co 14 dni
bewacyzumab + FOLFOXIRI	bewacyzumab	5 mg/kg i.v. dzień 1.	Co 14 dni
bewacyzumab + CAPEOX	oksaliplatyna	130 mg/m ² i.v. dzień 1.	Co 21 dni
	kapecytabina	1000 mg/m ² 2 × dziennie p.o. przez 14 dni	
	bewacyzumab	7,5 mg/kg i.v. dzień 1.	

2.7.2.2.2 National Institute of Health Care Excellence

Zgodnie z algorytmem postępowania zatwierdzonym przez brytyjski *National Institute of Health Care Excellence* w ramach chemioterapii zaawansowanego i przerzutowego raka jelita grubego można zastosować skojarzenia oksaliplatyny i irynotekanu z fluoropirymidynami. Jeśli chorem proponowana jest chemioterapia wielolekowa należy rozważyć następujące schematy:

- FOLFOX stosowany w ramach I linii leczenia, a następnie irynotekan w monoterapii jako II linia leczenia lub
- FOLFOX stosowany w ramach I linii leczenia, a następnie FOLFIRI jako II linia leczenia lub
- XELOX stosowany w ramach I linii leczenia, a następnie FOLFIRI jako II linia leczenia (*NICE 2019*).

U chorych z zaawansowanym nowotworem i nietolerancją na leczenie 5-FU oraz kwasem folinowym lub u których nie można zastosować tego typu leczenia (np. chorych u których rozwinęła się kardiotoksyczność) można rozważyć zastosowaniem raltitrexedu (*NICE 2019*).

Kapecytabina podawana doustnie jest zalecana jako opcja terapeutyczna w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego. Decyzja o wyborze schematu leczenia, spośród podawanych dożylnie 5-FU/kwasu folinowego lub doustnej kapecytabiny, powinna być podjęta wspólnie przez pacjenta i lekarza prowadzącego (*NICE 2019*).

Leczenie biologiczne stosowane w ramach I linii leczenia

Stosowanie cetuksymabu, w ramach wskazania rejestracyjnego, jest zalecane jako opcja terapeutyczna dla dorosłych chorych na przerzutowego raka jelita grubego wcześniej nieleczonych, u których wykrywa się ekspresję EGFR oraz brak mutacji genów *RAS*, w skojarzeniu ze schematem FOLFOX lub FOLFIRI (*NICE 2019*).

Panitumumab jest zalecany, w ramach wskazania rejestracyjnego jako opcja terapeutyczna dla dorosłych chorych na przerzutowego raka jelita grubego wcześniej nieleczonych, u których wykrywa się brak mutacji genów *RAS*, w skojarzeniu ze schematem FOLFOX lub FOLFIRI (*NICE 2019*).

Stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z oksaliplatyną i fluorouracylem + kwas folinowy lub kapecytabiną w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego nie jest zalecane. Podobnie, nie zaleca się stosowania skojarzenia bewacyzumabu z 5-FU + kwas folinowy, z/bez skojarzenia z irynotekaniem (*NICE 2019*).

2.7.2.2.3 Spanish Society of Medical Oncology

W wydanych w 2019 r. wytycznych *Spanish Society of Medical Oncology* wskazano, że dobór leczenia I linii u chorych na nieoperacyjnego, przerzutowego raka jelita grubego powinno uwzględniać charakterystykę pacjenta i jego oczekiwania, jednostronność guza oraz status mutacji genów *RAS* i *BRAF* (*SEOM 2019*).

W wytycznych wskazano na skojarzoną chemioterapię w schematach zawierających fluoropirymidyny (fluorouracyl lub kapecytabinę) i oksaliplatynę lub irynotekan. Rozważając dostępne skojarzenia nie zaleca się skojarzenia kapecytabiny i irynotekanu, jak również skojarzenie przeciwciał anty-EGFR z kapecytabiną. Jak wykazano w badaniach III fazy stosowanie skojarzeń trójlekowych zawierających fluorouracyl, oksaliplatynę i irynotekan (FOLFOXIRI) jest bezpieczne i skuteczne, zarówno jako jednostkowa terapia jak i w skojarzeniu z bewacyzumabem (I, A) (*SEOM 2019*).

Obecność mutacji genów *RAS* (*KRAS*, *NRAS*) jest negatywnym czynnikiem predykcyjnym w czasie leczenia przeciwciałami anty-EGFR, cetuksymabem i panitumumabem (I, A) (*SEOM 2019*).

Na wybór leczenia w przypadku chorych, u których brak mutacji genów *RAS* i *BRAF* może mieć wpływ pierwotna lokalizacja guza. Analiza wyników badań, w których stosowano chemioterapię w skojarzeniu z przeciwciałami anty-EGFR wykazała, że korzyści z leczenia I linii odnoszą chorzy z guzem po lewej

stronie, podczas gdy chorzy z guzem zlokalizowanym po prawej stronie z zastosowania skojarzenia chemioterapii z bewacyzumabem (I, A) (SEOM 2019).

W ramach I linii leczenia u chorych z mutacjami genów *RAS* lub *BRAF* zaleca się skojarzenia chemioterapii z bewacyzumabem, niezależnie od lokalizacji guza (I, A) (SEOM 2019).

W odniesieniu do skojarzeń stosowanych w ramach I linii leczenia, w tym bewacyzumabu, zintensyfikowana chemioterapia FOLFOXIRI zapewnia większe korzyści pacjentom z guzami prawostronnymi; ponadto schemat ten zasugerowano również jako preferowaną opcję dla guzów z mutacjami *BRAF* (II, B) (SEOM 2019).

2.7.2.2.1 Alberta Health Services

Zgodnie z opublikowanymi w 2018 r. wytycznymi kanadyjskiego *Alberta Health Services* leczenie przerzutowego raka jelita grubego powinno być poprzedzone testami na aktywację mutacji *RAS* (*KRAS* i *NRAS*) w tkance nowotworowej. Występowanie mutacji *RAS* wyklucza leczenie preparatami anty-EGFR (panitumumab i cetuksymab) ze względu na brak odpowiedzi na leczenie u tych pacjentów. Czynnikiem prognostycznym jest także umiejscowienie guza, które dodatkowo wpływa na dobór terapii: skuteczne jest stosowanie w I linii leków anty-EGFR u pacjentów z genem *RAS* typu dzikiego, u których guz pierwotny zlokalizowany jest w okrężnicy dystalnej, natomiast leczenie to nie przynosi efektów, jeśli guz jest zlokalizowany w okrężnicy proksymalnej (AHS 2018).

Pierwsza linia leczenia anty-EGFR obejmuje schematy: cetuksymab + FOLFIRI, panitumumab + FOLFOX, panitumumab + FOLFIRI. Nie należy podawać inhibitorów EGFR w skojarzeniu z bewacyzumabem, gdyż badania kliniczne nad tym skojarzeniem wykazały gorsze efekty terapeutyczne (AHS 2018).

2.7.2.2.2 European Society of Medical Oncology

Opublikowane w 2016 r. wytyczne *European Society of Medical Oncology* wskazują, iż typowa terapia choroby przerzutowej opiera się na chemioterapii skojarzonej fluoropirymidyny z oksaliplatyną lub irynotekanem. U większości pacjentów można zastosować schematy FOLFOX, CAPOX lub FOLFIRI, a u wybranych chorych schematy trójlekowe tj. FOLFOXIRI lub fluoropirymidynę w monoterapii u wybranych chorych z bezobjawowymi, pierwotnie nieoperacyjnymi zmianami przerzutowymi, którzy będą mogli być zakwalifikowani do leczenia kilkoma liniami terapii lub którzy nie kwalifikują się do leczenia skojarzonego (ESMO 2016).

Ekspertcy wskazali, że leczenie za pomocą cetuksymabu i panitumumabu ograniczone jest do pacjentów z mCRC bez mutacji w genie RAS (typ dziki). Występująca mutacja stanowi negatywny czynnik predykcyjny, leczenie jest nieskuteczne, może być szkodliwe. Określenie mutacji RAS jest wstępnym warunkiem do zastosowania terapii anty-EGFR zgodnie z zaleceniami EMA. Cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią skojarzoną FOLFIRI poprawia wyniki parametru RR oraz medianę OS i/lub PFS u pacjentów z mCRC z nowotworami RAS (typ dziki). Stosowanie zarówno cetuksymabu jak i panitumumabu zwiększa właściwości cytotoksyczne chemioterapii FOLFOX u pacjentów mCRC (RAS - typ dziki), dla porównania preparaty anty-EGFR dodane do schematów chemioterapii opartych na oksaliplatynie bez fluoropirymidyn nie przyniosły żadnych korzyści. Do tej pory nie ma jednoznacznego dowodu na wyższość jednego biologicznego preparatu nad innymi (bewacyzumab w porównaniu z terapią przeciwciałami anty-EGFR) w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z mCRC z RAS typu dzikiego. Bewacyzumab w badaniach klinicznych wykazuje poprawę parametrów PFS i/lub OS w skojarzeniu z chemioterapią 5-FU/leukoworyna/irynotekan i w skojarzeniu z 5-FU/leukoworyną lub kapecytabiną w leczeniu pierwszego rzutu (I, B). W badaniu III fazy wykazano także, że bewacyzumab w połączeniu z fluoropirymidyną i oksaliplatyną zwiększa PFS, ale nie RR lub OS przy zastosowaniu w I linii leczenia (*ESMO 2016*).

Biologiczne (ukierunkowane molekularnie) preparaty są wskazane w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów, chyba że są przeciwwskazane (I, A). Bewacyzumab należy stosować w połączeniu z:

- chemioterapią skojarzoną FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI,
- chemioterapią FOLFOXIRI, u wybranych, sprawnych i zmotywowanych, pacjentów u których celem jest redukcja objętości guza i potencjalnie także u pacjentów z nowotworami z mutacją BRAF (II, B);
- fluoropirymidyną w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują leczenia agresywnego (I, B);

Cetuksymab i panitumumab należy stosować w połączeniu z chemioterapią skojarzoną FOLFOX/FOLFIRI (I, A). Schematy na bazie kapecytabiny i 5-FU (w postaci bolusa) nie powinny być skojarzone z preparatami anty-EGFR (I, E) (*ESMO 2016*).

2.7.2.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych wskazywano na zasadność stosowania terapii cetuksymabem lub panitumumabem w I linii leczenia chorych na zaawansowanego raka jelita grubego,

u których nie wykrywa się mutacji genów RAS, a w najnowszych wytycznych również bez obecności mutacji BRAF (NCCN 2.2020).

W zaleceniach klinicznych wskazywano, że cetuksymab można stosować zarówno w połączeniu ze schematem FOLFIRI (Potemski 2015, NCCN 2.2020, NICE 2019, ESMO 2016), jak i FOLFOX (Potemski 2015, NCCN 2.2020, NICE 2019, ESMO 2016).

Jedynie w wytycznych hiszpańskich zaproponowano nieco odmienne podejście do terapii chorych na raka jelita grubego, wskazując, że w przypadku chorych, u których nie wykrywa się mutacji genów RAS i BRAF na wybór leczenia może mieć wpływ pierwotna lokalizacja guza. Stanowisko to wsparte jest analizą wyników badań, w których stosowano chemioterapię w skojarzeniu z przeciwciałami anti-EGFR wykazała, że korzyści z leczenia I linii odnoszą chorzy z guzem po lewej stronie, podczas gdy chorzy z guzem zlokalizowanym po prawej stronie z zastosowania skojarzenia chemioterapii z bewacyzumabem (SEOM 2019).

Tabela 12. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych leczenia I linii raka jelita grubego.

Towarzystwo/organizacja	Data wydania rekomendacji	Terapia zalecana w ramach I linii leczenia
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (Potemski 2015)	2015 r.	<p>Zaleca się stosowanie schematów zawierających poza fluoropirymidyną także irynotekan (np. FOLFIRI) lub oksaliplatinę (np. FOLFOX-4 lub CAPOX).</p> <p>Skojarzenie kapecytabiny i irynotekanu, ze względu na złą tolerancję leczenia, nie jest polecane.</p> <p>Badania, w których retrospektywnie analizowano stan genu KRAS, wskazują, że przeciwciało skojarzone z CTH FOLFIRI lub FOLFOX-4 wpływa na istotne zwiększenie odsetka odpowiedzi bezpośrednich i wydłużenie czasu wolnego od progresji.</p> <p>Wartość bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia jest przedmiotem kontrowersji, zwłaszcza że z leczeniem wiążą się często istotne objawy niepożądane (np. zwiększone ryzyko krwawień, zwyżki ciśnienia tętniczego, białkomocz, udary mózgu). Jeśli lek ten jest stosowany, należy kojarzyć go ze schematem FOLFIRI.</p> <p>Panitumumab dołączony do CTH FOLFOX nieznacznie wydłuża czas wolny od progresji i granicznie zwiększa częstość odpowiedzi bezpośrednich oraz wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (mediana 26 wobec 20,2 miesiąca)</p>
National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2.2020)	marzec 2020 r.	<p>Zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u osób z nieoperacyjnymi, synchronicznymi przerzutami do wątroby i/lub płuca lub osób w stadium nieoperacyjnym: <ul style="list-style-type: none"> ○ bewacyzumab ± FOLFIRI lub FOLFOX lub CAPEOX lub FOLFOXIRI (kategoria rekomendacji 2A); ○ panitumumab ± FOLFIRI lub FOLFOX lub FOLFOXIRI (wyłącznie u chorych z brakiem mutacji KRAS/NRAS/BRAF) (kategoria rekomendacji 2A); ○ cetuksymab ± FOLFIRI lub FOLFOX lub FOLFOXIRI (wyłącznie u cho-

Towarzystwo/organizacja	Data wydania rekomendacji	Terapia zalecana w ramach I linii leczenia
		<p>rych z brakiem mutacji <i>KRAS/NRAS/BRAF</i> i guzami lewostronnymi) (kategoria rekomendacji 2A; 2B dla skojarzenia cetuksymab + FOLFIRI);</p> <ul style="list-style-type: none"> • u osób z synchronicznymi przerzutami brzuszными/otrzewnowymi, niepowodującymi niedrożności: <ul style="list-style-type: none"> ○ w podgrupie chorych kwalifikujących się do leczenia intensywnego: <ul style="list-style-type: none"> ▪ bewacyzumab ± FOLFOX (kategoria rekomendacji 2A); ▪ bewacyzumab ± CAPEOX (kategoria rekomendacji 2A); ▪ cetuksymab lub panitumumab + FOLFOX (wyłącznie u chorych z brakiem mutacji <i>KRAS/NRAS/BRAF</i> i guzami lewostronnymi) (kategoria rekomendacji 2A); ▪ bewacyzumab ± FOLFIRI (kategoria rekomendacji 2A); ▪ cetuksymab lub panitumumab + FOLFIRI (wyłącznie u chorych z brakiem mutacji <i>KRAS/NRAS/BRAF</i> i guzami lewostronnymi) (kategoria rekomendacji 2A); ▪ bewacyzumab ± FOLFOXIRI (kategoria rekomendacji 2A); ▪ bewacyzumab ± 5FU/kwas folinowy (preferowane we wlewie) (kategoria rekomendacji 2A); ▪ bewacyzumab ± kapecytabina (kategoria rekomendacji 2A); ○ w podgrupie chorych niekwalifikujących się do leczenia intensywnego: <ul style="list-style-type: none"> ▪ bewacyzumab ± 5FU + leukoworyna (kategoria rekomendacji 2A); ▪ bewacyzumab ± kapecytabina (kategoria rekomendacji 2A); ▪ cetuksymab lub panitumumab (wyłącznie u chorych z brakiem mutacji <i>KRAS/NRAS/BRAF</i> i guzem lewostronnym) (kategoria rekomendacji 2B); ▪ niwolumab lub pembrolizumab (wyłącznie u chorych dMMR/MSI-H) (kategoria rekomendacji 2A); ▪ niwolumab + ipilimumab (wyłącznie u chorych dMMR/MSI-H) (kategoria rekomendacji 2B); ▪ pertuzumab lub lapatynib + trastuzumab (HER2-dodatni, <i>RAS WT</i>)
<p>National Institute of Health Care Excellence (NICE 2019)</p>	<p>2019</p>	<p>W ramach chemioterapii zaawansowanego i przerzutowego raka jelita grubego można zastosować skojarzenia oksaliplatyny i irynotekanu z fluoropirymidynami. Należy rozważyć następujące schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX stosowany w ramach I linii leczenia, a następnie irynotekan w monoterapii jako II linia leczenia lub • FOLFOX stosowany w ramach I linii leczenia, a następnie FOLFIRI jako II linia leczenia lub • XELOX stosowany w ramach I linii leczenia, a następnie FOLFIRI jako II linia leczenia. <p>U chorych z zaawansowanym nowotworem i nietolerancją na leczenie 5-FU oraz kwasem folinowym lub u których nie można zastosować tego typu leczenia (np. chorych u których rozwinęła się kardiotoxyczność) można rozważyć zastosowaniem raltitreksedu.</p> <p>Kapecytabina podawana doustnie jest zalecana jako opcja terapeutyczna w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego. Decyzja o wyborze schematu leczenia, spośród podawanych dożylnie 5-FU/kwasu folinowego lub do-</p>

Towarzystwo/organizacja	Data wydania rekomendacji	Terapia zalecana w ramach I linii leczenia
		<p>ustnej kapecytabiny, powinna być podjęta wspólnie przez pacjenta i lekarza prowadzącego.</p> <p>Stosowanie cetuksymabu, w ramach wskazania rejestracyjnego, jest zalecane jako opcja terapeutyczna dla dorosłych chorych na przerzutowego raka jelita grubego wcześniej nieleczonych, u których wykrywa się ekspresję EGFR oraz brak mutacji genów <i>RAS</i>, w skojarzeniu ze schematem FOLFOX lub FOLFIRI.</p> <p>Panitumumab jest zalecany, w ramach wskazania rejestracyjnego, jako opcja terapeutyczna dla dorosłych chorych na przerzutowego raka jelita grubego wcześniej nieleczonych, u których wykrywa się brak mutacji genów <i>RAS</i>, w skojarzeniu ze schematem FOLFOX lub FOLFIRI.</p>
<p>Spanish Society of Medical Oncology (SEOM 2019)</p>	<p>2019</p>	<p>Zaleca się skojarzoną chemioterapię w schematach zawierających fluoropirymidyny (fluorouracyl lub kapecytabinę) i oksaliplatinę lub irynotekan.</p> <p>Rozważając dostępne skojarzenia nie zaleca się skojarzenia kapecytabiny i irynotekanu, jak również skojarzenie przeciwciał anty-EGFR z kapecytabiną. Jak wykazano w badaniach III fazy stosowanie skojarzeń trójlekowych zawierających fluorouracyl, oksaliplatinę i irynotekan (FOLFOXIRI) jest bezpieczne i skuteczne, zarówno jako jednostkowa terapia jak i w skojarzeniu z bewacyzumabem (I, A).</p> <p>Na wybór leczenia w przypadku chorych, u których brak mutacji genów <i>RAS</i> i <i>BRAF</i> może mieć wpływ pierwotna lokalizacja guza. Analiza wyników badań, w których stosowano chemioterapię w skojarzeniu z przeciwciałami anty-EGFR wykazała, że korzyści z leczenia I linii odnoszą chorzy z guzem po lewej stronie, podczas gdy chorzy z guzem zlokalizowanym po prawej stronie z zastosowania skojarzenia chemioterapii z bewacyzumabem (I, A).</p> <p>W ramach I linii leczenia u chorych z mutacjami genów <i>RAS</i> lub <i>BRAF</i> zaleca się skojarzenia chemioterapii z bewacyzumabem, niezależnie od lokalizacji guza (I, A).</p>
<p>Alberta Health Services (AHS 2018)</p>	<p>2018</p>	<p>Pierwsza linia leczenia anty-EGFR obejmuje schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cetuksymab + FOLFIRI, • panitumumab + FOLFOX, • panitumumab + FOLFIRI. <p>Nie należy podawać inhibitorów EGFR w skojarzeniu z bewacyzumabem, gdyż badania kliniczne nad tym skojarzeniem wykazały gorsze efekty terapeutyczne</p>
<p>European Society of Medical Oncology (ESMO 2016)</p>	<p>2016</p>	<p>Typowa terapia choroby przerzutowej opiera się na chemioterapii skojarzonej fluoropirymidyny z oksaliplatiną lub irynotekaniem. U większości pacjentów można zastosować schematy FOLFOX, CAPOX lub FOLFIRI, a u wybranych chorych schematy trójlekowe tj. FOLFOXIRI lub fluoropirymidynę w monoterapii u wybranych chorych z bezobjawowymi, pierwotnie nieoperacyjnymi zmianami przerzutowymi, którzy będą mogli być zakwalifikowani do leczenia kilkoma liniami terapii lub którzy nie kwalifikują się do leczenia skojarzonego.</p> <p>Leczenie za pomocą cetuksymabu i panitumumabu ograniczone jest do pacjentów bez mutacji w genie <i>RAS</i> (typ dziki).</p> <p>Biologiczne (ukierunkowane molekularnie) preparaty są wskazane w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów, chyba że są przeciwwskazane (I, A).</p> <p>Bewacyzumab należy stosować w połączeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapią skojarzoną FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI, • chemioterapią FOLFOXIRI, u wybranych, sprawnych i zmotywowanych,

Towarzystwo/organizacja	Data wydania rekomendacji	Terapia zalecana w ramach I linii leczenia
		<p>pacjentów, u których celem jest redukcja objętości guza i potencjalnie także u pacjentów z nowotworami z mutacją BRAF (II, B);</p> <ul style="list-style-type: none"> • fluoropimirydyną w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują leczenia agresywnego (I, B). <p>Cetuksymab i panitumumab należy stosować w połączeniu z chemioterapią skojarzoną FOLFOX/FOLFIRI (I, A). Schematy na bazie kapecytabiny i 5-FU (w postaci bolusa) nie powinny być skojarzone z preparatami anty-EGFR (I, E)</p>

Wyszukiwanie do: 05.03.2020 r.

2.7.3 Finansowanie leczenia raka jelita grubego

W ramach programu lekowego „Leczenie raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” (załącznik B.4 do Obwieszczenia MZ, pełna treść programu w załączniku 10.4) finansowaniem ze środków publicznych objęte są:

- w ramach I linii leczenia: cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFIRI, bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFIRI, panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFOX-4;
- w ramach II linii leczenia: bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFOX-4, aflibercept w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFIRI;
- w ramach III linii leczenia: cetuksymab w monoterapii, panitumumab w monoterapii;
- w ramach III i IV linii leczenia: terapia skojarzona triflurydyną oraz typiracylem.

Terapie refundowane w ramach I linii leczenia różnią się nieznacznie w zakresie populacji włączanych do programu lekowego (Tabela 13). Wszystkie terapie przeznaczone są dla chorych na raka jelita grubego w stadium uogólnienia (IV stopień zaawansowania), u których nie wykrywa się przerzutów do mózgu. W każdym przypadku wymagany jest brak wcześniejszego leczenia systemowego choroby przerzutowej, a w przypadku bewacyzumabu wymagane jest dodatkowo, aby chorzy byli poddani uprzednio chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną. Najbardziej zbliżona do populacji refundacyjnej dla cetuksymabu jest populacja dla panitumumabu – w przypadku obu substancji czynnych wymagane jest potwierdzenie braku mutacji w genach *KRAS* i *NRAS* (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz mutacji *BRAF V600E*.

Tabela 13. Zestawienie kluczowych kryteriów refundacyjnych dla leków finansowanych ze środków publicznych w leczeniu I linii raka jelita grubego.

Kryterium	cetuksymab	Bewacyzumab	panitumumab
Jednostka chorobowa, stopień zaawansowania	histologicznie potwierdzony rak jelita grubego w stadium uogólnienia (IV stopień zaawansowania)	histologicznie potwierdzony rak jelita grubego w stadium uogólnienia (IV stopień zaawansowania)	histologicznie potwierdzony rak jelita grubego w stadium uogólnienia (IV stopień zaawansowania)
Obecność przerzutów w mózgu	nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego)	nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego)	nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego)
Charakterystyka molekularna	nieobecne mutacje w genach <i>KRAS</i> i <i>NRAS</i> (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie <i>BRAF V600E</i>	potwierdzona obecność aktywującej mutacji genu <i>KRAS</i> lub <i>NRAS</i>	nieobecne mutacje w genach <i>KRAS</i> i <i>NRAS</i> (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja <i>BRAF V600E</i>
Wcześniejsze leczenie/możliwość dalszej terapii	<ul style="list-style-type: none"> niemożliwe radykalne leczenie operacyjne; brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej 	<ul style="list-style-type: none"> niemożliwe radykalne leczenie operacyjne; brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej wcześniejsze stosowanie chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatiną – w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI 	<ul style="list-style-type: none"> niemożliwe radykalne leczenie operacyjne; brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej

Cetuksymab i bewacyzumab stosowane są w ramach wspomnianego programu lekowego w skojarzeniu z chemioterapią prowadzoną wg schematu FOLFIRI, natomiast panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią prowadzoną wg schematu FOLFOX. Każdy z tych schematów stosowany jest w odstępach 14-dniowych. Omawiane schematy chemioterapii podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Charakterystyka schematów chemioterapii finansowanych ze środków publicznych w leczeniu I linii raka jelita grubego.

FOLFIRI	FOLFOX-4
irynotekan 180 mg/m ² dożylnie we wlewie trwającym 30-90 minut – dzień 1.;	oksaliplatiną 85 mg/m ² powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny – dzień 1.;
folinian wapniowy w postaci racemicznej 200 mg/m ² lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce (50% dawki racematu) we wlewie trwającym 2 godziny – dzień 1. i 2.	folinian wapniowy w postaci racemicznej 200 mg/m ² powierzchni ciała lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce (50% dawki racematu) dożylnie we wlewie 2 godziny – dzień 1. i 2.;
fluorouracyl 400 mg/m ² dożylnie we wstrzyknięciu i następnie 600 mg/m ² we wlewie trwającym 22 godziny – dzień 1. i 2.	fluorouracyl 400 mg/m ² powierzchni ciała dożylnie we wstrzyknięciu, a następnie 600 mg/m ² powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 22 godziny – dzień 1. i 2. (całkowi-

FOLFIRI	FOLFOX-4
	ta dawka fluorouracylu – 2000 mg/m ² powierzchni ciała w ciągu 48 godzin).

1 podczas terapii bewacyzumabem i panitumumabem w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFOX, w uzasadnionych przypadkach (w szczególności w przypadku wystąpienia polineuropatii) można zredukować dawkę oksaliplatyny do 65 mg/m² powierzchni ciała, a także wydłużyć przerwę pomiędzy cyklami leczenia do 3 tygodni (w szczególności w przypadku powikłań hematologicznych).

Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w katalogu chemioterapii widnieją następujące substancje czynne wskazane w leczeniu złośliwego nowotworu jelita grubego (ICD-10 C18–C20): kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, mitomycyna, oktreotyd, oksaliplatyna, winkrystyna, winorelbina, temozolomid.

Warto zauważyć, że program lekowy wyznacza schematy leczenia w pierwszej i drugiej linii leczenia: cetuksymab + FOLFIRI → bewacyzumab + FOLFOX oraz panitumumab + FOLFOX → aflibercept + FOLFIRI. Zgodnie z obowiązującymi kryteriami kwalifikacji, po zastosowaniu chemioterapii FOLFIRI w pierwszej linii, jedynym możliwym schematem w drugiej linii jest bewacyzumab + FOLFOX. Sytuacja ta dotyczy jednakowo schematów cetuksymab + FOLFIRI i panitumumab + FOLFOX stosowanych w pierwszej linii leczenia.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ od 1 listopada 2019 r. na listę leków refundowanych wprowadzono produkt leczniczy Lonsurf (terapia skojarzona triflurydyną oraz typiracylem), który jest dostępny w ramach programu lekowego w III lub IV linii leczenia dorosłych chorych na raka jelita grubego w stadium uogólnienia (tj. z obecnością przerzutów w narządach odległych na podstawie badań obrazowych). U chorych wymagana jest udokumentowana nieskuteczność wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anty-VEGF oraz leków anty-EGFR lub brak możliwości zastosowania wymienionych powyżej metod.

2.8 Jakość życia

Jakość życia pacjentów z rozpoznaniem onkologicznym determinowana jest nie tylko poprzez samą jednostkę chorobową, ale również poprzez proces leczenia. W przypadku chorych na raka jelita grubego w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu proces leczenia jest obciążający, długotrwały i trwale okaleczający, jak w przypadku pacjentów z wytworzoną stomią jelitową (Mirczak 2012).

W badaniu kwestionariuszowym przeprowadzonym przez organizację *Digestive Cancers Europe* wśród 883 chorych na przerzutowego raka jelita grubego z 15 państw europejskich wśród pacjentów polskich odnotowywano najniższe wartości domeny oceniającej funkcjonowanie fizyczne kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz najwyższe wyniki w domenach opisujących nasilenie zmęczenia, wymiotów, mdłości, bólu i bezsenności (Maravic 2019).

Może to mieć związek z rodzajem dostępnego dla chorych leczenia, gdyż zgodnie z raportem opublikowanym w 2017 r. „schematy leczenia cytostatykami i ich dostępność nie budzą niepokoju, w Polsce pacjenci nadal mają ograniczony dostęp do terapii celowanych i innowacyjnych”. W tym samym raporcie autorzy wskazują, że należy dążyć do „intensyfikacji wykorzystania rodzajów leczenia oraz doboru terapii z uwzględnieniem znanych czynników prognostycznych i predykcyjnych” (Wyrwicz 2017). Cel ten może zostać osiągnięty poprzez objęcie finansowaniem nowych skojarzeń lekowych lub nowych cząsteczek.

Należy zauważyć, że również leczenie celowane molekularnie obciążone jest ryzykiem wystąpienia toksyczności. Zastosowanie terapii inhibitorami EGFR często związane jest z występowaniem skórnych zdarzeń niepożądanych, które mogą negatywnie wpływać na jakość życia pacjentów (Battaglin 2019). Z tego powodu utrzymanie dobrej jakości życia chorych pomimo zastosowanego leczenia lub jej poprawa stanowi istotny cel leczenia (Ko 2019) i jedną z wciąż niezaspokojonych potrzeb klinicznych.

2.9 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na raka jelita grubego stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Rak jelita grubego jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych, co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu raka jelita grubego w 2018 roku wydano 540 582 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 22 332 (*ZUS 2019*). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 15. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C18-C20 (*ZUS 2019*).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej			Liczba zaświadczeń lekarskich		
	ICD-10 C18	ICD-10 C19	ICD-10 C20	ICD-10 C18	ICD-10 C19	ICD-10 C20
2018	292 875	57 181	190 526	12 350	2 380	7 602
2017	302 829	53 036	196 919	12 789	2 211	7 785
2016	292 898	55 560	194 849	12 486	2 229	7 764
2015	285 955	51 428	181 886	12 044	2 146	7 258
2014	251 679	50 197	172 685	10 499	1 992	6 832
2013	254 191	45 584	171 808	10 432	1 866	6 604
2012	232 090	41 158	165 177	9 580	1 661	6 325

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2018 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C18-C20 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymały 1 077 osoby. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 394 osoby. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem raka jelita grubego zostały przedstawione w tabeli poniżej (*ZUS 2019*).

Tabela 16. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C18-C20 (ZUS 2019).

Rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ICD-10 C18								
2018	561	331	229	1	204	108	95	1
2017	572	346	226	-	194	112	82	-
2016	527	297	228	2	189	97	92	-
2015	532	285	246	1	141	82	59	-
2014	386	209	176	1	113	67	46	-
2013	391	222	169	-	106	69	37	-
2012	344	205	137	2	bd.	bd.	bd.	bd.
ICD-10 C19								
2018	135	75	60	-	50	29	21	-
2017	129	69	60	-	45	20	25	-
2016	130	71	59	-	35	19	16	-
2015	114	71	43	-	38	19	19	-
2014	104	53	51	-	41	20	21	-
2013	104	61	43	-	18	10	8	-
2012	85	50	35	-	bd.	bd.	bd.	bd.
ICD-10 C20								
2018	381	252	129	-	140	99	41	-
2017	376	239	137	-	121	79	41	1
2016	374	249	125	-	97	62	35	-
2015	323	208	115	-	96	64	32	-
2014	298	190	107	1	66	41	25	-
2013	254	149	105	-	83	46	37	-
2012	225	127	98	-	bd.	bd.	bd.	bd.

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobie-

rał wcześniej takiego świadczenia lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznanie renty chorobowej. W roku 2018 ogółem wydano 1 145 pierwszorazowych i 1 942 ponownych orzeczeń rentownych związanych z rozpoznaniem ICD-10 C18-C20. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (*ZUS 2019*).

Tabela 17. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem C18-C20 wg ICD-10 – ogółem (*ZUS 2019*).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	Ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
ICD-10 C18								
2018	551	375	162	14	882	605	258	19
2017	625	400	208	17	942	663	273	6
2016	616	382	217	17	901	614	264	23
2015	579	367	195	17	952	660	273	19
2014	576	345	212	19	959	660	284	15
2013	533	333	187	13	934	625	296	13
2012	502	316	180	6	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	475	309	159	7	bd.	bd.	bd.	bd.
ICD-10 C19								
2018	139	83	52	4	231	164	65	2
2017	125	83	40	2	226	165	58	3
2016	157	115	40	2	207	145	60	2
2015	151	97	48	6	216	150	63	3
2014	139	89	46	4	230	171	56	3
2013	126	80	45	1	227	148	77	2
2012	150	98	51	1	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	112	73	36	3	bd.	bd.	bd.	bd.
ICD-10 C20								
2018	455	331	114	10	829	614	202	13
2017	509	370	124	15	938	715	207	16
2016	519	365	147	7	951	693	254	4
2015	511	348	156	7	1 002	727	264	11
2014	466	330	130	6	952	724	218	10

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	Ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2013	492	339	146	7	952	716	230	6
2012	441	324	113	4	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	394	289	101	4	bd.	bd.	bd.	bd.

Tabela 18. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem C18-C20 wg ICD-10 – niezdolność do samodzielnej egzystencji (ZUS 2019).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	Ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
ICD-10 C18								
2018	164	107	53	4	340	235	93	12
2017	197	127	60	10	339	244	90	5
2016	197	117	72	8	364	238	105	21
2015	183	101	75	7	353	252	88	13
2014	174	87	76	11	343	235	96	12
2013	178	107	63	8	346	230	104	12
2012	165	99	61	5	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	132	89	38	5	bd.	bd.	bd.	bd.
ICD-10 C19								
2018	44	28	13	3	90	66	22	2
2017	35	23	11	1	93	76	14	3
2016	49	34	14	1	86	66	19	1
2015	32	25	6	1	88	59	26	3
2014	37	24	12	1	81	62	17	2
2013	36	21	14	1	67	44	21	2
2012	50	32	18	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	30	22	7	1	bd.	bd.	bd.	bd.
ICD-10 C20								
2018	120	78	37	5	274	198	67	9
2017	144	104	33	7	347	253	86	8
2016	150	101	46	3	362	260	98	4
2015	155	103	49	3	345	259	78	8
2014	135	87	45	3	324	246	70	8

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	Ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2013	142	94	45	3	332	248	79	5
2012	117	79	37	1	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	116	90	24	2	bd.	bd.	bd.	bd.

Tabela 19. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem C18-C20 wg ICD-10 – całkowita niezdolność do pracy (ZUS 2019).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	Ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
całkowita niezdolność do pracy								
ICD-10 C18								
2018	317	220	87	10	283	193	85	5
2017	361	229	125	7	340	246	93	1
2016	368	239	120	9	288	195	91	2
2015	339	223	106	10	356	247	103	6
2014	348	223	117	8	352	247	102	3
2013	310	200	105	5	360	242	117	1
2012	310	199	110	1	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	312	205	105	2	bd.	bd.	bd.	bd.
ICD-10 C19								
2018	87	52	34	1	89	65	24	-
2017	81	56	24	1	78	51	27	-
2016	101	76	24	1	77	58	18	1
2015	100	63	32	5	79	55	24	-
2014	89	56	30	3	96	75	20	1
2013	87	57	30	-	103	75	28	-
2012	93	65	27	1	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	76	47	27	2	bd.	bd.	bd.	bd.
ICD-10 C20								
2018	287	220	62	5	364	277	83	4
2017	325	234	83	8	387	313	66	8
2016	330	236	90	4	405	307	98	-
2015	325	226	95	4	449	339	107	3
2014	299	217	79	3	434	332	100	2

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	Ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2013	316	228	84	4	432	332	99	1
2012	301	225	73	3	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	262	186	74	2	bd.	bd.	bd.	bd.

Tabela 20. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane rozpoznaniem C18-C20 wg ICD-10 – częściowa niezdolność do pracy (ZUS 2019).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	Ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
częściowa niezdolność do pracy								
ICD-10 C18								
2018	70	48	22	-	259	177	80	2
2017	67	44	23	-	263	173	90	-
2016	51	26	25	-	249	181	68	-
2015	57	43	14	-	243	161	82	-
2014	54	35	19	-	264	178	86	-
2013	45	26	19	-	228	153	75	-
2012	27	18	9	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	31	15	16	-	bd.	bd.	bd.	bd.
ICD-10 C19								
2018	8	3	5	-	52	33	19	-
2017	9	4	5	-	55	38	17	-
2016	7	5	2	-	44	21	23	-
2015	19	9	10	-	49	36	13	-
2014	13	9	4	-	53	34	19	-
2013	3	2	1	-	57	29	28	-
2012	7	1	6	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	6	4	2	-	bd.	bd.	bd.	bd.
ICD-10 C20								
2018	48	33	15	-	191	139	52	-
2017	40	32	8	-	204	149	55	-
2016	39	28	11	-	184	126	58	-
2015	31	19	12	-	208	129	79	-
2014	32	26	6	-	194	146	48	-

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	Ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2013	34	17	17	-	188	136	52	-
2012	23	20	3	-	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	16	13	3	-	bd.	bd.	bd.	bd.

2.10 Niezaspokojone potrzeby kliniczne

Obecnie dla pacjentów polskich chorych na raka jelita grubego w stadium zaawansowanym bez mutacji genu RAS i BRAF w ramach I linii leczenia dostępne są schematy skojarzone oparte na inhibitorach EGFR oraz klasycznej chemioterapii: cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFIRI oraz panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFOX. Należy zauważyć, że aktualne wytyczne praktyki klinicznej nie wskazują na zasadność takiego postępowania, pozostawiając w gestii lekarza prowadzącego wybór skojarzenia inhibitorów EGFR ze schematem FOLFIRI lub FOLFOX. Postępowanie takie uzasadnione jest wynikami dużych badań klinicznych oraz obserwacją rzeczywistej praktyki klinicznej. Dodatkowo należy podkreślić, że obowiązujący program lekowy determinuje, poprzez ścisłe określenie dozwolonych w ramach finansowania ze środków publicznych schematów lekowych dalszą ścieżkę leczenia chorych. Zgodnie z obowiązującymi kryteriami kwalifikacji, po zastosowaniu chemioterapii FOLFIRI w pierwszej linii, jedynym możliwym schematem w drugiej linii jest bewacyzumab + FOLFOX.

Powyższe świadczy o istnieniu niezaspokojonej potrzeby klinicznej wśród pacjentów polskich, w zakresie szerszego dostępu do różnorodnych opcji leczenia. Twierdzenie to znalazło odzwierciedlenie w niedawno wydanej pozytywnej opinii Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących zasadności rozszerzenia wspomnianego programu lekowego o leczenie panitumumabem w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFIRI w ramach I linii leczenia.

3 Wybór populacji docelowej

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Erbitux wskazany jest do stosowania w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dzikiego:

- 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 (*ChPL Erbitux 2020*).

W ramach proponowanego programu lekowego populację docelową dla skojarzenia cetuksymab + FOLFOX stanowią będą chorzy na histologicznie potwierdzonego raka jelita grubego w stadium uogólnienia (IV stopień zaawansowania), u których:

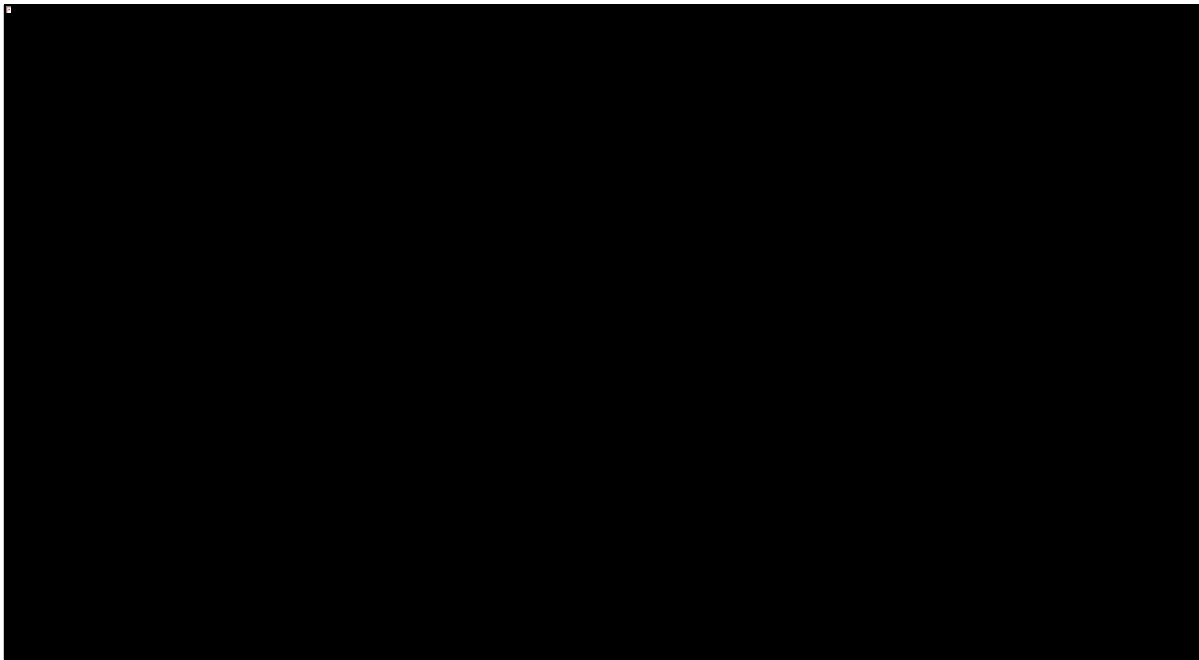
- nieobecne są mutacje w genach *KRAS* i *NRAS* (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie *BRAF V600E*,
- nieobecne są przerzuty w mózgu (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego),
- niemożliwe jest radykalne leczenie operacyjne oraz wcześniej nie zastosowano leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej
- możliwa jest ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST;
- stan sprawności wynosi 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO;
- możliwa będzie do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFOX.

Populacja ta odpowiada zakresowi wskazań refundacyjnych, określonych poprzez kryteria kwalifikacji do refundowanego już w programie skojarzenia panitumumab + FOLFOX-4, z wyjątkiem zapisu dotyczącego niestosowania wcześniej chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną w aktualnie obowiązującym programie lekowym B.4. Przemawiają za tym dane literaturowe wskazujące, że obecność mutacji genów *KRAS* i *NRAS* (zwłaszcza eksonu 2 oraz w mniejszym stopniu eksonów 3 i 4) oraz mutacji *BRAF V600E* stanowi czynnik predykcyjny zmniejszonej skuteczności terapii inhibitorami EGFR (*NCCN 2.2020*).

4 Liczebność populacji docelowej



Wykres 1. [Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 21. [Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 22. [Redacted]

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

5 Opis ocenianej interwencji – Erbitux (cetuksymab)

Produkt leczniczy Erbitux został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 29 czerwca 2004 r., początkowo w skojarzeniu z irynotekaniem w leczeniu chorych na przerzutowego raka jelita grubego z ekspresją EGFR po niepowodzeniu chemioterapii opartej na irynotekanie.

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 30.01.2020 r. (*ChPL Erbitux 2020*).

Tabela 23. Opis ocenianej interwencji – Erbitux (cetuksymab).

Opis ocenianej interwencji – Erbitux (cetuksymab).		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Merck Europe B.V. Gustav Mahlerplein 102 1082 MA Amsterdam Holandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/04/281/003 EU/1/04/281/005
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29/06/2004 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29/06/2009
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	30.01.2020 r.
Grupa farmakoterapeutyczna		Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.

Opis ocenianej interwencji – Erbitux (cetuksymab).

Kod ATC	L01XC06
Dostępne preparaty	<ul style="list-style-type: none"> • Erbitux 5 mg/ml roztwór do infuzji, fiolka (szkło) 20 ml. • Erbitux 5 mg/ml roztwór do infuzji, fiolka (szkło) 100 ml.
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <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. Indukuje 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 przeciwciała; ang. <i>antibody dependent cell-mediated cytotoxicity</i>, ADCC). Cetuksymab nie wiąże się z innymi receptorami należącymi do rodziny HER. Produkt białkowy proto-onkogenów RAS (ang. <i>rat sarcoma</i>) jest centralnym czynnikiem przekazującym sygnał EGFR w dół szlaku sygnałowego. W przypadku nowotworów aktywacja RAS przez EGFR przyczynia się za pośrednictwem EGFR do zwiększenia proliferacji, przeżycia i wytwarzania czynników proangiogennych. Onkogeny z rodziny RAS są jednymi z najczęściej aktywowanych onkogenów w raku występującym u ludzi. Mutacje genów RAS w określonych miejscach, tzw. "hot-spot" na eksonach 2, 3 i 4, prowadzą do konstytutywnej aktywacji białek RAS, niezależnie od sygnałów przekazywanych przez EGFR.</p> <p><u>Działanie farmakodynamiczne</u></p> <p>Zarówno w badaniach in vitro, jak i in vivo cetuksymab hamuje proliferację i wzbudza apoptozę ludzkich komórek nowotworowych wykazujących ekspresję EGFR. W badaniach in vitro cetuksymab hamuje wytwarzanie czynników angiogennych przez komórki nowotworowe i blokuje migrację komórek śródbłonkowych. W badaniach in vivo cetuksymab hamuje ekspresję czynników angiogennych przez komórki nowotworowe i powoduje zmniejszenie unaczyniania i przerzutowania nowotworu.</p> <p><u>Immunogenność</u></p> <p>Rozwój ludzkich przeciwciał przeciwko przeciwciałom chimerycznym (ang. <i>human anti-chimeric antibodies</i> - HACA) jest charakterystyczny dla podawania chimerycznych przeciwciał monoklonalnych. Obecnie dane na temat rozwoju przeciwciał HACA są ograniczone. U 3,4% badanych pacjentów odnotowano mierzalne miana HACA, powstające z częstością od 0% do 9,6% w badaniach docelowych. Obecnie brakuje danych pozwalających na wnioski dotyczące działania neutralizującego HACA w stosunku do cetuksymabu. Powstawanie HACA nie miało związku z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości lub innych działań niepożądanych cetuksymabu.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Farmakokinetyka cetuksymabu była oceniana w badaniach klinicznych, w których cetuksymab podawano w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub radioterapią. Po podaniu cetuksymabu we wlewie dożylnym w tygodniowych dawkach od 5 do 500 mg/m² pc. jego farmakokinety-</p>

Opis ocenianej interwencji – Erbitux (cetuksymab).

ka zależała od dawki. Po podaniu cetuksymabu w początkowej dawce 400 mg/m² pc. średnia objętość dystrybucji w przybliżeniu odpowiadała przestrzeni naczyniowej (2,9 l/m² w zakresie od 1,5 do 6,2 l/m² pc.). Średnie C_{max} (± odchylenie standardowe) wyniosło 185±55 mikrogramów na ml. Średni klirens wyniósł 0,022 l/h na m² pc. Okres półtrwania cetuksymabu w fazie eliminacji jest długi i sięga od 70 do 100 godzin w dawce docelowej. Stężenia cetuksymabu w surowicy osiągały stan równowagi po trzech tygodniach monoterapii cetuksymabem. Średnie szczytowe stężenia cetuksymabu wyniosły 155,8 mikrograma na ml w tygodniu 3. i 151,6 mikrograma na ml w tygodniu 8. Odpowiadające im stężenia minimalne wyniosły 41,3 i 55,4 mikrograma na ml. W badaniu cetuksymabu podawanego w skojarzeniu z irynotekaniem średnie stężenia minimalne cetuksymabu wyniosły 50 mikrograma na ml w tygodniu 12. i 49,4 mikrograma na ml w tygodniu 36. Opisano szereg szlaków metabolicznych mogących przyczynić się do metabolizmu przeciwciała. Wszystkie te szlaki obejmują biodegradację przeciwciała do mniejszych cząsteczek, tj. drobnych peptydów lub aminokwasów.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach pacjentów

Zintegrowana analiza wszystkich badań klinicznych wykazała, że farmakokinetyka cetuksymabu nie zależy od rasy, wieku, płci, wydolności nerek lub wątroby. Dotychczas stosowanie leku badano jedynie u pacjentów z odpowiednią czynnością nerek i wątroby (stężenie kreatyniny w surowicy 1,5-krotnie mniejsze lub równe wartości górnej granicy normy, aktywność aminotransferaz pięciokrotnie mniejsza lub równa wartości górnej granicy normy i stężenia bilirubiny we krwi 1,5-krotnie mniejsze lub równe wartości górnej granicy normy).

Dzieci i młodzież

W badaniu fazy I z udziałem dzieci i młodzieży (1-18 lat) z opornymi na leczenie guzami litymi cetuksymab podawano w skojarzeniu z irynotekaniem. Wyniki badań farmakokinetycznych były porównywalne do uzyskanych u osób dorosłych.

Erbitux jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dzikiego:

- 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.

Erbitux musi być podawany pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. W czasie wlewu i przynajmniej przez godzinę po jego zakończeniu konieczna jest dokładna obserwacja stanu pacjenta. Musi być zapewniona dostępność sprzętu resuscytacyjnego.

Dawkowanie

Erbitux musi być podawany pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. W czasie wlewu i przynajmniej przez godzinę po jego zakończeniu konieczna jest dokładna obserwacja stanu pacjenta. Musi być zapewniona dostępność sprzętu resuscytacyjnego.

Przed pierwszym wlewem dożylnym pacjenci muszą otrzymać premedykację lekiem przeciwhistaminowymi kortykosteroidem co najmniej 1 go-

Wskazanie**Dawkowanie i sposób podawania**

Opis ocenianej interwencji – Erbitux (cetuksymab).

dzinę przed podaniem cetuksymabu. Postępowanie to jest zalecane przed wszystkimi kolejnymi wlewami. 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.

U pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami cetuksymab stosuje się w skojarzeniu z chemioterapią lub w monoterapii. 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 (eksony 2, 3 i 4). 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. Zaleca się kontynuowanie leczenia cetuksymabem do czasu progresji choroby podstawowej.

Szczególne grupy pacjentów

Dotychczas stosowanie leku badano jedynie u pacjentów z odpowiednią czynnością nerek i wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania cetuksymabu u pacjentów z wcześniej istniejącymi zaburzeniami hematologicznymi. U osób w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawkowania, jednakże dane dotyczące stosowania u pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone.

Dzieci i młodzież

Stosowanie cetuksymabu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w zarejestrowanych wskazaniach. Sposób podawania Erbitux 5 mg/ml jest podawany dożylnie za pomocą pompy infuzyjnej, wlewu kroplowego lub pompy strzykawkowej. Dawkę początkową należy podawać powoli - nie wolno podawać wlewu z szybkością większą niż 5 mg na minutę. Zalecany czas wlewu wynosi 120 minut. Zalecany czas wlewu kolejnych cotygodniowych dawek wynosi 60 minut i nie wolno podawać wlewu z szybkością większą niż 10 mg na minutę.

Erbitux jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi (stopień 3. lub 4.) reakcjami nadwrażliwości na cetuksymab w wywiadzie. Stosowanie produktu 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 nieznan.

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania dotyczące równocześnie stosowanych chemioterapeutyków lub radioterapii.

Reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, w tym reakcje anafilaktyczne

Często mogą wystąpić ciężkie reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, w tym reakcje anafilaktyczne, w niektórych przypadkach kończące się zgonem. W razie ciężkiej reakcji związanej z podaniem wlewu dożylnego, konieczne jest natychmiastowe, stałe zaprzestanie leczenia cetuksymabem i może być konieczne leczenie doraźne. Niektóre z tych reakcji mogą mieć podłoże anafilaktyczne lub anafilaktoidalne lub stanowić zespół uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS). Objawy mogą pojawić się w czasie pierwszego wlewu i do kilku godzin po nim lub podczas kolejnych wlewów. Należy ostrzec pacjentów o możliwości wystąpienia późnych reakcji i pouczyć o konieczności skontaktowania się z lekarzem, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe związane z podaniem wlewu dożylnego. Objawy mogą obejmować skurcz oskrzeli, pokrzywkę, zwiększenie lub zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, utratę przytomności lub wstrząs. W rzadkich przypadkach występowała dusznica bolesna, zawał serca lub zatrzymanie serca. Reakcje anafilaktyczne mogą wystąpić już w ciągu kilku minut po rozpoczęciu pierwszego wlewu,

Przeciwwskazania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Opis ocenianej interwencji – Erbitux (cetuksymab).

np. z powodu preformowanych przeciwciał IgE reagujących krzyżowo z cetuksymabem. Reakcje takie są często powiązane ze skurczem oskrzeli i pokrzywką. Mogą one wystąpić mimo zastosowania premedykacji. Ryzyko reakcji anafilaktycznych jest znacznie większe u pacjentów z uczuleniem na czerwone mięso lub ukąszeniami kleszczy w wywiadzie lub z pozytywnymi wynikami testów na przeciwciała IgE przeciw cetuksymabowi (α -1-3-galaktoza). U tych pacjentów cetuksymab należy podawać tylko po dokładnej ocenie stosunku korzyści i ryzyka, w tym alternatywnych metod leczenia, tylko pod ścisłym nadzorem dobrze przeszkolonego personelu i ze sprzętem do resuscytacji w gotowości. Pierwszą dawkę należy podawać powoli – nie wolno podawać wlewu z szybkością większą niż 5 mg na minutę - ze ścisłym monitorowaniem wszystkich parametrów życiowych przez co najmniej dwie godziny. Jeśli podczas pierwszej infuzji wystąpi w ciągu pierwszych 15 minut reakcja związana z infuzją, konieczne jest zakończenie infuzji. Przed podaniem kolejnej infuzji należy dokonać dokładnej oceny stosunku korzyści i ryzyka, w tym należy rozważyć, czy u pacjenta nie występują preformowane przeciwciała IgE. Jeśli reakcja związana z infuzją wystąpi później podczas infuzji lub podczas kolejnej infuzji, dalsze postępowanie zależy od jej nasilenia:

- a) stopień 1: kontynuować powoli infuzję pod ścisłym nadzorem
- b) stopień 2: kontynuować powoli infuzję i natychmiast zastosować leczenie objawowe
- c) stopień 3 i 4: natychmiast zakończyć infuzję, leczyć intensywnie objawy i stwierdzić przeciwwskazanie do dalszego stosowania cetuksymabu

Zespół uwalniania cytokin (CRS) występuje zazwyczaj w ciągu jednej godziny po zakończeniu wlewu i zwykle jest rzadziej powiązany ze skurczem oskrzeli i pokrzywką. Nasilenie CRS jest z reguły największe podczas pierwszego wlewu. Łagodne lub umiarkowane reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego są bardzo częste i obejmują objawy takie jak gorączka, dreszcze, zawroty głowy lub duszność, występujące wkrótce po podaniu cetuksymabu we wlewie, zwłaszcza przy pierwszym wlewie cetuksymabu. Jeżeli u pacjenta wystąpi łagodna lub umiarkowana reakcja związana z podaniem wlewu dożylnego, szybkość wlewu może być zmniejszona. Zaleca się utrzymanie zmniejszonej szybkości wlewu we wszystkich kolejnych wlewach. Wymagana jest dokładna obserwacja stanu pacjentów, zwłaszcza w czasie pierwszego podania. Zalecana jest szczególna uwaga w przypadku pacjentów o obniżonym stanie sprawności i z współistniejącą chorobą sercowo-płucną.

Zaburzenia oddechowe

Zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc, w tym przypadki zakończone zgonem, których większość występowała u pacjentów w populacji japońskiej. W przypadkach zakończonych zgonem często występowały czynniki sprzyjające lub przyczyniające się, takie jak jednoczesna chemioterapia, której związek ze śródmiąższową chorobą płuc jest znany, oraz współistniejące choroby płuc. Takich pacjentów należy dokładnie obserwować. W przypadku wystąpienia objawów (takich jak duszność, kaszel, gorączka) lub wyników badań radiograficznych wskazujących na śródmiąższową chorobę płuc, należy niezwłocznie przeprowadzić badania diagnostyczne. W przypadku rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc należy przerwać podawanie cetuksymabu i zastosować odpowiednie leczenie pacjenta.

Reakcje skórne

Głównymi działaniami niepożądanymi cetuksymabu są reakcje skórne, które mogą stać się ciężkie, zwłaszcza w skojarzeniu z chemioterapią. Zwiększone jest ryzyko wystąpienia wtórnych infekcji (głównie bakteryjnych) i zgłaszano przypadki gronkowcowego zespołu oparzonej skóry, martwiczego zapalenia powięzi i posocznicy, w niektórych przypadkach kończących się zgonem. Reakcje skórne występują bardzo często i może być konieczne przerwanie lub zakończenie leczenia. Zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie doustnych tetracyklin (6 – 8 tygodni) i miejscowe zastosowanie 1% kremu z hydrokortyzonem ze środkiem nawilżającym. W leczeniu reakcji skórnych stoso-

Opis ocenianej interwencji – Erbitux (cetuksymab).

wano miejscowo kortykosteroidy o średnim lub silnym działaniu lub doustne tetracykliny. Jeżeli u pacjenta wystąpi nietolerowalna lub ciężka reakcja skórna (\geq stopień 3. według klasyfikacji działań niepożądanych CTCAE; ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), leczenie cetuksymabem musi być przerwane. Leczenie można wznowić tylko wtedy, gdy reakcja skórna zmniejszy się do stopnia 2. Jeżeli ciężka reakcja skórna wystąpi po raz pierwszy, leczenie można wznowić bez zmiany dawki. W przypadku, gdy ciężkie reakcje skórne wystąpią po raz drugi i trzeci, leczenie cetuksymabem musi być ponownie przerwane. Jeżeli reakcja zmniejszy się do stopnia 2., można wznowić leczenie mniejszą dawką (200 mg/m² po drugim i 150 mg/m² po trzecim wystąpieniu ciężkich reakcji skórnych). Jeżeli ciężka reakcja skórna wystąpi po raz czwarty lub nie zmniejszy się do stopnia 2. w czasie przerwy w leczeniu, konieczne jest definitywne zaprzestanie leczenia cetuksymabem.

Zaburzenia elektrolitowe

Stopniowe zmniejszanie się stężenia magnezu w surowicy występuje często i może prowadzić do ciężkiej hipomagnezemia. Hipomagnezemia ustępuje po zaprzestaniu podawania cetuksymabu. Dodatkowo może rozwinąć się hipokaliemia w następstwie biegunki. Może również wystąpić hipokalcemia; w szczególności w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie częstość występowania ciężkiej hipokalcemii może być większa. Przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie leczenia cetuksymabem zaleca się oznaczanie stężenia elektrolitów w surowicy. W razie konieczności zalecane jest uzupełnienie elektrolitów.

Neutropenia i powiązane powikłania wywołane zakażeniami

Pacjenci otrzymujący cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie są bardziej zagrożeni wystąpieniem ciężkiej neutropenii, która może prowadzić do późniejszych powikłań wywołanych zakażeniami, takich jak neutropenia z gorączką, zapalenie płuc lub posocznica. U takich pacjentów zalecana jest dokładna obserwacja, w szczególności w przypadku pacjentów, u których występują zmiany skórne, zapalenie błony śluzowej lub biegunka, które mogą ułatwić wystąpienie zakażeń.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

W leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi oraz raka jelita grubego obserwowano zwiększoną częstość występowania ciężkich i czasami śmiertelnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów wynikłych z leczenia. W niektórych badaniach obserwowano związek z wiekiem \geq 65 lat lub stanem sprawności. Podczas przepisywania cetuksymabu należy uwzględnić choroby sercowo-naczyniowe i stan sprawności pacjentów oraz jednoczesne podawanie związków kardiotoksycznych, takich jak fluoropirymidyny.

Zaburzenia oka

Pacjenci z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi wskazującymi na zapalenie rogówki, takimi jak zaostrenie lub nasilenie: zapalenia oka, łzawienia, wrażliwości na światło, niewyraźnego widzenia, bólu i (lub) zaczerwienienia oka, powinni zostać niezwłocznie skierowani do okulisty. Jeśli diagnoza wrzodziejącego zapalenia rogówki zostanie potwierdzona, podawanie cetuksymabu powinno zostać przerwane lub zaprzestane. Jeśli zostanie rozpoznane zapalenie rogówki, należy bardzo uważnie rozważyć korzyści i ryzyko wynikające z kontynuowania leczenia. Cetuksymab należy stosować ostrożnie u pacjentów z zapaleniem rogówki, wrzodziejącym zapaleniem rogówki lub ciężką postacią suchego oka w wywiadzie. Używanie soczewek kontaktowych jest także czynnikiem ryzyka zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki.

Pacjenci z rakiem jelita grubego z nowotworami z mutacją genów RAS

Cetuksymabu nie należy stosować w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego, których nowotwory wykazują mutacje genów RAS lub u których

Opis ocenianej interwencji – Erbitux (cetuksymab).

status genów RAS jest nieznany. Wyniki badań klinicznych pokazują negatywny stosunek korzyści i ryzyka w przypadku nowotworów z mutacjami genów RAS. U tych pacjentów obserwowano ujemny wpływ na czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i całkowity czas przeżycia (OS) zwłaszcza w przypadku podawania jako uzupełnienie schematu FOLFOX4. Podobne wyniki zgłaszano również w przypadku podawania cetuksymabu jako uzupełnienia schematu XELOX w skojarzeniu z bewacyzumabem (CAIRO2). Jednak w tym badaniu nie wykazano również dodatniego wpływu na PFS oraz OS u pacjentów z nowotworami z genem KRAS typu dzikiego.

Szczególne grupy pacjentów

Dotychczas stosowanie leku badano jedynie u pacjentów z odpowiednią czynnością nerek i wątroby (stężenie kreatyniny w surowicy 1,5-krotnie mniejsze lub równe wartości górnej granicy normy, aktywność aminotransferaz pięciokrotnie mniejsza lub równa wartości górnej granicy normy i stężenia bilirubiny we krwi 1,5-krotnie mniejsze lub równe wartości górnej granicy normy). Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania cetuksymabu u pacjentów z co najmniej jednym następującym zaburzeniem parametrów laboratoryjnych:

- hemoglobina < 9 g/dl
- liczba leukocytów < 3 000/mm³
- bezwzględna liczba neutrofilii < 1 500/mm³
- liczba płytek krwi < 100 000/mm³

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania cetuksymabu w skojarzeniu z radioterapią u pacjentów z rakiem jelita grubego.

Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności cetuksymabu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniu fazy I nie zidentyfikowano nowych sygnałów związanych z bezpieczeństwem stosowania u dzieci i młodzieży.

Erbitux musi być podawany pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. W czasie wlewu i przynajmniej przez godzinę po jego zakończeniu konieczna jest dokładna obserwacja stanu pacjenta. Musi być zapewniona dostępność sprzętu resuscytacyjnego.

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Erbitux finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” oraz w ramach programu lekowego „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi” (MZ 18/02/2020).

6 Rekomendacje agencji HTA dotyczące cetuksymabu

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Cetuksymab był poddany ocenie przez AOTMiT w ramach oceny zasadności finansowania w terapii raka jelita grubego:

- zgodnie z art. 35 ust. 1 ust. ref. we wskazaniu „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”;
- zgodnie z art. 31 n ust. 5 oceniano wprowadzenie zmian w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego "Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)" oraz przygotowanie oceny skuteczności klinicznej i praktycznej, bezpieczeństwa stosowania i wpływu na budżet dla leków zawierających substancje czynne: cetuksymab i panitumumab;
- zgodnie z art. 40 ust. 1 ust. ref. we wskazaniu do leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20).

Szczegółowe informacje dotyczące prowadzonych ocen podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 24. Rekomendacje AOTMiT dotyczące cetuksymabu w leczeniu raka jelita grubego.

Dokument	Treść rekomendacji/stanowiska/opinii
Ocena zgodnie z art. 35 ust. 1 ust. ref.	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 196/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r. (AOTMiT SRP 196/2014)	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml, kod EAN 5909990035922. <u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dowody naukowe wskazują, iż leczenie zaawansowanego raka jelita grubego cetuksymabem w połączeniu ze schematem opartym na irynotekanie (FOLFIRI) jest skuteczna w grupie chorych bez stwierdzonej mutacji w obrębie genów KRAS/NRAS. Wykazano, wydłużenie przeżycia całkowitego o 3,5 miesiąca (z 20,0 miesięcy do 23,5 miesiąca); p
Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 160/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r. (AOTMiT RP 160/2014)	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: – Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml, – Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka a 100 ml, w ramach istniejącej grupy limitowej, w programie lekowym „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)”. Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność cetuksymabu [...]. Za finansowaniem wnioskowanej technologii przemawiają również stanowiska polskich ekspertów klinicznych oraz odnalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne, które zalecają stosowanie preparatu cetuksymabu [...] z rodziny RAS (typ dziki KRAS oraz NRAS ekson 2, 3, 4). Prezes przychyła się do stanowiska Rady Przejrzystości dotyczącej [...].

Dokument	Treść rekomendacji/stanowiska/opinii
Ocena zgodnie z art. 31 n ust. 5	
Opinia Rady Przejrzystości nr 71/2016 z dnia 7 marca 2016 roku (AOTMiT ORP 71/2016)	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmiany w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, polegającej na zastąpieniu w kolumnie „Świadczeniobiorcy”, w części nr 2: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnych cetuksymab oraz panitumumab”, w punkcie „2.1 Kryteria Kwalifikacji”, podpunktu nr 11 w brzmieniu: „potwierdzenie prawidłowego stanu genu KRAS (wykluczenie mutacji w kodonach 12 oraz 13 eksonu 1) oraz obecności białka EGFR w co najmniej 1% komórek nowotworowych”, następującym zapisem „potwierdzenie prawidłowego stanu genów KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów)”.
Opinia Rady Przejrzystości nr 129/2019 z dnia 13 maja 2019 roku (AOTMiT ORP 129/2019)	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmian zapisów w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.4 „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ usunięcie zapisów dotyczących składu chemioterapii wielolekowej FOLFIRI i FOLFOX stosowanej w skojarzeniu z lekami molekularnie celowanymi ▪ dodanie zapisu precyzującego powód przerwania leczenia ▪ dodanie zapisu dotyczącego przerwania chemioterapii (całkowicie lub częściowo) w przypadku uzyskania w ≥ 2 kolejnych ocenach obrazowych obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji na leczenie I linii, możliwość wznowienia leczenia po stwierdzeniu progresji choroby (jeśli spełnione są kryteria kwalifikacji) ▪ wykreślenie z badań wykonywanych podczas kwalifikacji do leczenia cetuksymabem lub panitumumabem oznaczania poziomu mocznika i dehydrogenazy mleczanowej <p>Ponadto Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wprowadzenie zmian zapisów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wykreślenie z grupy badań wykonywanych podczas monitorowania leczenia cetuksymabem lub panitumumabem oznaczania fosfatazy alkalicznej
Ocena zgodnie z art. 40 ust. 1 ust. ref.	
Opinia Rady Przejrzystości nr 399/2017 z dnia 11 grudnia 2017 roku (AOTMiT ORP 399/2017)	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną cetuximabum we wskazaniach pozarejestacyjnych: w programie lekowym „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, jako dodatkowy schemat dawkowania, w wskazaniu: brak dawki początkowej, lek podawany co 2 tygodnie w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>We wnioskowanym schemacie lek jest stosowany w praktyce klinicznej. Schemat dawkowania wymieniony jest w rekomendacjach NCCN oraz akceptowany przez NICE. Zmiana nie powinna wpłynąć w sposób istotny na wydatki płatnika publicznego.</p>

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Erbitux w leczeniu raka jelita grubego przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE);*
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG);*
- *Haute Autorité de Santé (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE).*

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania cetuksymabu odnaleziono na stronach: PTAC, NICE, AWMSG, HAS, PBAC, CADTH, SMC. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Tabela 25. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Erbitux.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Wskazanie	Komparator	Badanie, o które oparto wnioskowanie
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	2018	negatywna	w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego ze zmianami zlokalizowanymi po lewej stronie i brakiem mutacji genów RAS	FOLFOX, FOLFIRI	<i>CRYSTAL, FIRE-3, Chen 2018</i>
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	2017	pozytywna	w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym przerzutowym rakiem jelita grubego, z ekspresją EGFR i brakiem mutacji genów RAS w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX lub FOLFIRI	FOLFOX, FOLFIRI	<i>OPUS, CRYSTAL</i>
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	2016	pozytywna ¹	w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego, z ekspresją EGFR i brakiem mutacji genów RAS, w skojarzeniu z CHT opartą na irynotekanie lub schematem FOLFOX	FOLFOX, FOLFIRI	<i>OPUS, CRYSTAL</i>
Francja	<i>Haute Autorité de Santé</i>	2015	pozytywna	w I linii leczenia chorych na prze-	FOLFIRI, FOLFOX	<i>OPUS, CRYSTAL</i>

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Wskazanie	Komparator	Badanie, o które oparto wnioskowanie
	(HAS)			rzutowego raka jelita grubego z ekspresją EGFR i brakiem mutacji genów RAS w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX lub FOLFIRI		
		2014	pozytywna	w I linii leczenia w skojarzeniu z chemioterapią chorych na przerzutowego raka jelita grubego z brakiem mutacji genów RAS, w stanie sprawności ≤ 2 wg WHO	bewacyzumab + FOLFIRI, bewacyzumab + FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOX	FIRE-3, CALGB/SWOG 80405, CRYSTAL, OPUS, COIN
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	2013	negatywna	W I linii leczenia w skojarzeniu z chemioterapią chorych na przerzutowego raka jelita grubego z brakiem mutacji genu KRAS,	bd.	bd.
		2010	negatywna	w I linii leczenia chorych na przerzutowego raka jelita grubego z brakiem mutacji genu KRAS,	bewacyzumab + FOLFIRI, bewacyzumab + FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOX	CRYSTAL, OPUS
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2014	negatywna	w leczeniu I linii przerzutowego raka jelita grubego, z ekspresją EGFR i brakiem mutacji genów KRAS, w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI	bewacyzumab + FOLFIRI, bewacyzumab + FOLFOX	CRYSTAL, FIRE-3
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)	2010	pozytywna	w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym przerzutowym rakiem jelita grubego, z ekspresją EGFR i brakiem mutacji genów KRAS, u osób nieleczonych chemioterapią z powodu choroby przerzutowej, z nieoperacyjnymi przerzuta-	FOLFOX, FOLFIRI	OPUS, CRYSTAL

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Wskazanie	Komparator	Badanie, o które oparto wnioskowanie
				mi do wątroby, u których zastosowanie leczenia cetuksymabem może spowodować operacyjność zmian		
		2009	negatywna	w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym przerzutowym rakiem jelita grubego, z ekspresją EGFR i brakiem mutacji genów KRAS	FOLFOX, FOLFIRI	OPUS, CRYSTAL
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

1 ostatecznie rekomendacja ta została zastąpiona rekomendacją NICE.

W 2018 r. nowozelandzka agencja HTA *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* negatywnie zaopiniowała refundację cetuksymabu w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego ze zmianami zlokalizowanymi po lewej stronie i brakiem mutacji genów *RAS*. W rekomendacji wskazywano, że dostępne dowody naukowe dotyczące populacji docelowej pochodzą z analiz retrospektywnych, w związku z czym są niskiej jakości, skuteczność terapii jest niepewna, a samo leczenie jest związane z toksycznością (PTAC 2018).

Eksperti brytyjskiego *National Institute for Health and Care Excellence* rekomendują stosowanie cetuksymabu w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym przerzutowym rakiem jelita grubego, z ekspresją EGFR i brakiem mutacji genów *RAS* w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX lub FOLFIRI (NICE 2017). Rekomendacja ta w całości zastąpiła, również pozytywną, rekomendację wydaną przez walijską agencję HTA *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG 2016).

W 2015 r. francuska agencja HTA wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania cetuksymabu w I linii leczenia chorych na przerzutowego raka jelita grubego z ekspresją EGFR i brakiem mutacji genów *RAS* w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX lub FOLFIRI. W ocenie SMR (z fr. *Service Médical Rendu*) określono efekt terapii cetuksymabem jako znaczący (*important*), natomiast w trakcie oceny

ASMR (z fr. *Amélioration du Service Médical Rendu*) przyznano stopień V – brak dodatkowych korzyści w porównaniu z dostępnym obecnie leczeniem (*HAS 2015*).

Australijska agencja HTA wydała w marcu 2010 r. negatywną decyzję refundacyjną dla cetuksymabu stosowanego w I linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego u chorych z brakiem mutacji genu KRAS. W rekomendacji wskazano, że bewacyzumab nie jest odpowiednim komparatorem, a wyniki porównania pośredniego obarczone są dużą niepewnością (*PBAC 2010*). Ponowna ocena przeprowadzona w listopadzie 2013 r. również zakończyła się negatywnym wynikiem. W jej trakcie wskazywano na utratę efektywności klinicznej w populacjach osób z szerszym spektrum mutacji w obrębie genów RAS niż mutacja w eksonie 2 genu KRAS (*PBAC 2013*). W ramach trzeciej z ocen przeprowadzonej w 2014 r. wydano pozytywną rekomendację refundacyjną, na bazie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z bewacyzumabem stosowanym w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie FOLFIRI lub FOLFOX. W opinii ekspertów cetuksymab powinien być dostępny w ramach *Efficient Funding of Chemotherapy* (*PBAC 2014*).

W 2014 r. eksperci *pan-Canadian Oncology Drug Review* działającego w ramach *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* wydali negatywną rekomendację dotyczącą finansowania leczenia cetuksymabem w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI, w ramach I linii leczenia chorych na nieoperacyjnego przerzutowego raka jelita grubego z brakiem mutacji w genie KRAS. W rekomendacji wskazano, iż niepewność związana z oszacowaniem korzyści klinicznej w porównaniu do terapii bewacyzumabem + FOLFIRI oraz brak efektywności kosztowej w porównaniu do terapii bewacyzumabem + FOLFIRI lub bewacyzumabem + FOLFOX (*CADTH 2014*).

W 2009 r. szkocka agencja HTA *Scottish Medicines Consortium* wydała negatywną decyzję refundacyjną dla finansowania terapii cetuksymabem w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym przerzutowym rakiem jelita grubego, z ekspresją EGFR i brakiem mutacji genów KRAS. W dokumencie wskazywano, że wyniki dotyczące populacji chorych z brakiem mutacji genów KRAS pochodzą z retrospektywnych analiz post-hoc jednego badania II fazy i jednego badania III fazy, w których wykazano zwiększenie odsetka chorych uzyskujących odpowiedź ogólną i istotne statystycznie, ale nieznaczne wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z chemioterapią standardową. Dodatkowo, wskazano, że dostarczone przez Wnioskodawcę analizy ekonomiczne nie były wystarczająco wiarygodne (*SMC 2009*). W trakcie ponownej oceny przeprowadzonej w 2010 r. wydano pozytywną rekomendację refundacyjną, ograniczając populację chorych do osób nieleczonych chemioterapią z powodu choroby przerzutowej, z nieoperacyjnymi przerzutami do wątroby, u których zastosowa-

nie leczenia cetuksymabem może spowodować operacyjność zmian. Warto zauważyć, że ocena została oparta o te same dowody naukowe, które przedstawiono w ramach poprzedniego wniosku (*SMC 2010*).

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

W chwili obecnej w Polsce ze środków publicznych finansowany jest program lekowy „Leczenie raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, w ramach którego w leczeniu I linii przerzutowego raka jelita grubego zastosowane mogą być: cetuksymab + FOLFIRI, bewacyzumab + FOLFIRI, panitumumab + FOLFOX-4. Należy jednak podkreślić, że z uwagi na kryteria rejestracyjne oraz kryteria kwalifikacji do wspomnianego programu lekowego terapia skojarzona bewacyzumab + FOLFIRI nie stanowi właściwego komparatora dla skojarzenia cetuksymab + FOLFIRI. Stosowanie bewacyzumabu w I linii ograniczone jest bowiem do populacji chorych, u których potwierdzono obecność aktywującej mutacji genu *KRAS* lub *NRAS*, podczas gdy populację docelową dla wnioskowanego skojarzenia cetuksymab + FOLFOX stanowią będą pacjenci, u których obecność tych mutacji będzie wykluczona.

Podobnie wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że w populacji chorych na przerzutowego raka jelita grubego, u których wykluczono mutacje genów *RAS* można zastosować:

- cetuksymab + FOLFIRI (*Potemski 2015, NCCN 2.2020, NICE 2019, ESMO 2016*) lub
- cetuksymab + FOLFOX (*Potemski 2015, NCCN 2.2020, NICE 2019, ESMO 2016*) lub
- panitumumab + FOLFIRI (*NCCN 2.2020, NICE 2019, AHS 2018, ESMO 2016*) lub
- panitumumab + FOLFOX (*NCCN 2.2020, NICE 2019, AHS 2018, ESMO 2016, Potemski 2015*).

Warto zauważyć, że w ramach analizy weryfikacyjnej dla zlecenia 165/2019 dotyczącej wniosku o refundację skojarzenia panitumumab + FOLFIRI Analitycy AOTMiT uznali za właściwe podejście zaproponowane przez Wnioskodawcę zgodnie z którym za najbardziej adekwatny komparator uznano skojarzenie cetuksymab + FOLFIRI (*AOTMiT Vectibix AWA 2019*).

Z uwagi na powyższe jako komparator dla skojarzenia cetuksymab + FOLFOX należy przyjąć skojarzenie panitumumab + FOLFOX.

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Wg Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) podczas oceny leków przeciwnowotworowych w ramach punktów końcowych należy uwzględnić parametry, których celem jest zapewnienie rzetelnych i przekonujących danych świadczących o korzyści, jaką dany pacjent może uzyskać po zastosowaniu konkretnej technologii medycznej. Wg EMA konieczne jest przedstawienie przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR). Podczas oceny stabilizacji choroby, rekomenduje się monitorowanie powyższych parametrów co około 3 – 6 miesięcy. U pacjentów podczas leczenia paliatywnego szczególną uwagę należy zwrócić na ocenę jakości życia oraz wyniki zorientowane na pacjenta (PROs, z ang. *Patient-Related Outcomes*) (EMA 2017).

Analogicznie, w 2018 roku amerykańska agencja FDA opublikowała dokument stanowiący wytyczne dotyczące punktów końcowych, które powinny być uwzględniane podczas oceny leków przeciwnowotworowych. Wśród punktów końcowych dla leków przeciwnowotworowych wyróżnia się przeżycie całkowite (OS), czas przeżycia bez choroby (DFS, z ang. *disease-free survival*, EFS, z ang. *event-free survival*), odpowiedź na leczenie (ORR), czas do progresji choroby (TTP, z ang. *time to progression*) oraz czas wolny od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*). Wśród istotnych z punktu widzenia pacjenta punktów końcowych, które powinny być uwzględniane w raportach oceniających efektywność kliniczną technologii medycznych powinno się uwzględnić parametr PROs, jakość życia i bezpieczeństwo (FDA 2018).

Wobec powyższego ocena efektywności klinicznej skojarzenia cetuksymab + FOLFOX w leczeniu I linii chorych na przerzutowego raka jelita grubego powinna obejmować następujące punkty końcowe: **przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź na leczenie (ogólną odpowiedź na leczenie, odpowiedź guza), czas trwania odpowiedzi na leczenie**. Ponadto w ocenie należy uwzględnić punkty końcowe typu PROs tj. ocenę jakości życia oraz bezpieczeństwo.

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa cetuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie FOLFOX w leczeniu chorych na przerzutowego raka jelita grubego i zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (Higgins 2017).

W celu odnalezienia najlepszych dostępnych danych naukowych zostanie wykonany przegląd systematyczny. Wyszukiwanie i selekcja badań do przeglądu systematycznego będzie oparta na kryteriach sformułowanych w schemacie PICOS.

Tabela 26. Schemat PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • rak jelita grubego • IV stopień zaawansowania, niemożliwe radykalne leczenie operacyjne • brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej; • nieobecne mutacje w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz w genie BRAF V600E • możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST; • stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO; • wiek powyżej 18. roku życia 	<ul style="list-style-type: none"> • inny stopień zaawansowania nowotworu • wcześniejsze leczenie systemowe z powodu choroby przerzutowej • dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji, pod warunkiem wyróżnienia wyników skuteczności klinicznej co najmniej w populacji KRASwt lub NRASwt
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<p>cetuksymab (CET) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFOX, stosowane zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego</p> <p>panitumumab (PAN) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFOX, stosowane zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (dodatkowo, tylko badania RCT</p>	<ul style="list-style-type: none"> • cetuksymab/panitumumab w monoterapii • cetuksymab/panitumumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg innych schematów

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	versus schemat FOLFOX – wspólny komparator – celem porównania pośredniego)	
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<p>Dla cetuksymabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> panitumumab (PAN) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFOX, w schemacie analogicznym do stosowanego w ramach ocenianej interwencji FOLFOX +/- placebo (komparator dodatkowo celem przeprowadzenia porównania pośredniego) cetuksymab (CET) stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu FOLFIRI – analiza uzupełniająca – porównanie eksploracyjne na podstawie badań RCT, celem oceny różnic pomiędzy schematami FOLFOX, a FOLFIRI w skojarzeniu z CET) <p>Dla panitumumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> FOLFOX +/- placebo (komparator dodatkowo celem przeprowadzenia porównania pośredniego) 	<ul style="list-style-type: none"> inna terapia
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), jakość życia, odpowiadanie na leczenie, bezpieczeństwo	ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie
	<ul style="list-style-type: none"> CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX <p>badania pierwotne: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną</p>	<ul style="list-style-type: none"> badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne, badania I fazy abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż uwzględnione w analizie w formie pełnotekstowej badania jednoramienne, nie umożliwiające porównania ocenianych schematów leczenia
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> CET+FOLFOX vs FOLFOX ; PAN+FOLFOX vs FOLFOX; CET+FOLFOX vs CET+FOLFIRI <p>badania pierwotne: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną</p>	<ul style="list-style-type: none"> badania bez randomizacji badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne, badania I fazy abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż uwzględnione w analizie w formie pełnotekstowej
	<p>badania wtórne: przeglądy systematyczne, oceniające CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX</p>	<p>opracowania wtórne nieposiadające cech przeglądu systematycznego lub przeglądu systematyczne oceniające szersze zagadnienia kliniczne, bez wyróżnienia osobnej oceny CET+FOLFOX vs PAN+FOLFOX</p>

Ponadto przeprowadzona zostanie poszerzona analiza bezpieczeństwa, w oparciu o rejestry podane w wytycznych HTA AOTMiT (*EudraVigilance* - EMA, *VigiAccess™* - WHO Uppsala Monitoring Center), informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne i inne komunikaty i analizy dotyczące oceny bezpieczeństwa dokonanej po dopuszczeniu leku do obrotu oraz profil bezpieczeństwa opisany w ChPL. W wyszukiwaniu nie będą stosowane ograniczenia czasowe.

9.1 Analiza ekonomiczna

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Erbitux w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić przede wszystkim z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (*MZ 02/04/2012*), w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej.

W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania cetuksymabu we wskazaniu leczenia zaawansowanego raka jelita grubego.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożyw-

czego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016).

9.2 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji preparatu Erbitux w ramach programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia cetuksymabem w skojarzeniu ze schematem FOLFOX jako świadczenia gwarantowanego w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka jelita grubego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu Erbitux o skojarzenie ze schematem FOLFOX.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków oraz opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do programu lekowego z zastosowaniem leku Erbitux w leczeniu pierwszej linii. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenie wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia (koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych), a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

10 Załączniki

10.1 Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych

Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określano w poszczególnych wytycznych według kryteriów przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 27. Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych.

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	
Jakość dowodów naukowych	Kategorie rekomendacji
I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją	A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce
II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)	B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce
III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych	C – wskazania określane indywidualnie
IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów	
European Society of Medical Oncology (ESMO)	
Jakość dowodów naukowych (LoE, z ang. Level of Evidence)	Kategorie rekomendacji (GoR, z ang. Grade of Recommendation)
I – dowody pochodzące z co najmniej 1 dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o wysokiej jakości (niskie potencjalne ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy prawidłowo przeprowadzonych badań RCT bez cech heterogeniczności	A – silne dowody wskazujące na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną - silna rekomendacja
II – dowody pochodzące z małych badań randomizowanych lub dużych randomizowanych badań z potencjalnym ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna badania) lub meta-analizy takich badań lub badań z heterogenicznością	B – silne lub umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność, ale z ograniczoną kliniczną korzyścią - ogólnie rekomendowane
III – prospektywne badania kohortowe	C – niewystarczające dowody wskazujące na skuteczność lub korzyści kliniczne przewyższające ryzyko lub wady wdrożenia terapii (zdarzenia niepożądane, koszty, itd.) – opcjonalnie
IV – retrospektwne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne	D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności terapii lub wskazujące na zdarzenia niepożądane – ogólnie nie rekomendowane
V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów	E – silna rekomendacja, dowody wskazujące przeciwko skuteczności terapii lub zdarzenia niepożądane – nigdy nie rekomendowana
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	
Kategorie dowodów naukowych i konsensusu (NCCN Categories of Evidence and Consensus)	
1	Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych wysokiej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe

2A	Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe
2B	Konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe
3	Bez względu na jakość dostępnych dowodów naukowych, eksperci NCCN są zasadniczo niezgodni co do tego, czy zastosowanie interwencji jest właściwe

Kategorie preferencji (NCCN Categories of Preference)

Interwencja preferowana	Interwencje wskazane na podstawie wyższej skuteczności, bezpieczeństwa i na podstawie dowodów naukowych; oraz – jeżeli jest to zasadne – na podstawie dostępności finansowej
Inna rekomendowana interwencja	Inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub gorzej udokumentowane (dane niedojrzałe) albo przy porównywalnej skuteczności istotnie mniej dostępne finansowo
Interwencja przydatna w szczególnych przypadkach	Inne interwencje, które mogą być zastosowane w wyselekcjonowanych populacjach pacjentów (określonych w rekomendacji)

Zastosowanie wszystkich interwencji rekomendowanych zgodnie z w/w kategoriami preferencji jest uważane za właściwe

Spanish Society of Medical Oncology

Siła dowodów:	Stopnie rekomendacji:
I - dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności	A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane
II - małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność	B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane
III - prospektywne badania kohortowe	C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad opcjonalne;
IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne	D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie nie zalecane;
V - badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów	E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy nie zalecane

10.2 Opis komparatora – Vectibix (panitumumab)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 24.01.2020 r. (*ChPL Vectibix 2020*).

Tabela 28. Opis komparatora - Vectibix (panitumumab).

Opis komparatora - Vectibix (panitumumab).		
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Amgen Europe B.V. Minervum 7061 NL-4817 ZK Breda Holandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> • EU/1/07/423/001 • EU/1/07/423/003
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 grudnia 2007 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 stycznia 2015
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	24.01.2020 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.
	Kod ATC	L01XC08
	Dostępne preparaty	<ul style="list-style-type: none"> • Vectibix 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. 1 fiol.po 20 ml. • Vectibix 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. 1 fiol.po 5 ml
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Panitumumab jest rekombinowanym w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2, które wiąże się z dużym powinowactwem i swoistością z ludzkim EGFR. EGFR to glikoproteina transbłonowa należąca do podgrupy receptorowych kinaz tyrozynowych typu 1, obejmującej EGFR</p>

Opis komparatora - Vectibix (panitumumab).

(HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 i HER4. EGFR stymuluje wzrost komórek prawidłowej tkanki nabłonkowej, w tym skóry i mieszków włosowych, i ulega ekspresji na wielu komórkach nowotworowych.

Panitumumab wiąże się z domeną wiążącą ligand EGFR i hamuje autofosforylację receptora wywołowaną przez wszystkie znane ligandy EGFR. Wiązanie panitumumabu do EGFR prowadzi do internalizacji receptora, zahamowania wzrostu komórek, indukcji apoptozy oraz zmniejszonej produkcji interleukiny 8 i czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego. Geny KRAS (ang. Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue) i NRAS (ang. Neuroblastoma RAS viral oncogene homologue) są silnie powiązаныmi elementami rodziny onkogenów RAS. Geny KRAS i NRAS kodują małe białka wiążące GTP zaangażowane w transdukcję sygnału. Szereg bodźców, w tym bodźce z EGFR aktywuje KRAS i NRAS, które w następstwie pobudzają inne białka wewnątrzkomórkowe, co przyczynia się do proliferacji komórek, ich przeżycia i angiogenezy. Aktywujące mutacje genów RAS występują często w różnych ludzkich nowotworach i przyczyniają się zarówno do onkogenezy, jak i w progresji raka.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach in vitro i próbach na zwierzętach in vivo dowiedziono, że panitumumab hamuje wzrost i przeżycie komórek nowotworowych wykazujących ekspresję EGFR. Panitumumab nie wykazywał aktywności przeciwnowotworowej w przeszczepach ludzkich guzów bez ekspresji EGFR. W badaniach na zwierzętach, skojarzenie panitumumabu z radioterapią, chemoterapią lub innymi celowanymi rodzajami leczenia prowadziło do zwiększonego działania przeciwnowotworowego w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie radioterapii, chemoterapii lub leków celowanych. Reakcje dermatologiczne (w tym reakcje w obrębie paznokci) obserwowane u pacjentów otrzymujących Vectibix lub inne inhibitory EGFR są związane z efektem farmakologicznym terapii.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych pochodzenia białkowego, możliwe jest wystąpienie immunogenności. Dane dotyczące powstawania przeciwciał przeciwko panitumumabowi oceniano przy użyciu dwóch różnych przesiewowych metod immunologicznych wykrywających przeciwciała wiążące przeciwko panitumumabowi (ELISA do oznaczania przeciwciał o dużym powinowactwie oraz Biosensor Immunoassay do oznaczania przeciwciał o dużym i małym powinowactwie). U pacjentów z dodatnim wynikiem badania surowicy, w którymkolwiek z przesiewowych testów immunologicznych wykonano badania biologiczne in vitro w celu wykrycia przeciwciał neutralizujących. W monoterapii:

- Częstość występowania przeciwciał wiążących (z wyłączeniem pacjentów z wynikiem dodatnim przed podaniem produktu oraz pacjentów z wynikiem przejściowo dodatnim) wyniosła < 1% w badaniach metodą ELISA z dysocjacją kwasów oraz 3,8% w przypadku oznaczania metodą Biacore;
- Częstość występowania przeciwciał neutralizujących (z wyłączeniem pacjentów z wynikiem dodatnim przed podaniem produktu oraz pacjentów z wynikiem przejściowo dodatnim) wyniosła < 1%;
- Nie zaobserwowano zależności pomiędzy obecnością przeciwciał przeciwko panitumumabowi a farmakokinetyką, skutecznością i bezpieczeństwem leku, w porównaniu z pacjentami, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał.

W skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie lub oksaliplatynie:

- Częstość występowania przeciwciał wiążących (z wyłączeniem pacjentów z wynikiem dodatnim przed podaniem leku) wyniosła 1% w badaniach metodą ELISA z dysocjacją kwasów oraz < 1% w przypadku oznaczania metodą Biacore;

Opis komparatora - Vectibix (panitumumab).

- Częstość występowania przeciwciał neutralizujących (z wyłączeniem pacjentów z wynikiem dodatnim przed podaniem leku) wyniosła < 1%;
- Nie stwierdzono zmian w profilu bezpieczeństwa produktu u pacjentów z wynikiem dodatnim testu na obecność przeciwciał przeciwko produktowi Vectibix.

Wykrycie powstawania przeciwciał jest uzależnione od czułości i swoistości wykorzystanej metody badawczej. Obserwowana częstość wykrywania przeciwciał może podlegać wpływowi wielu czynników, takich jak metodologia badania, postępowanie z próbką, czas pobierania próbki, towarzyszące produkty lecznicze i schorzenie zasadnicze. Z tego względu porównywanie częstości wykrywania przeciwciał dla różnych produktów może być mylące.

Właściwości farmakokinetyczne

Vectibix podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią wykazuje farmakokinetykę nieliniową. Po podaniu pojedynczej dawki panitumumabu w postaci jednogodzinnej infuzji pole pod krzywą stężenie – czas (AUC) zwiększyło się bardziej niż proporcjonalnie w stosunku do dawki, a klirens panitumumabu zmniejszył się z 30,6 do 4,6 ml/doba/kg w czasie, gdy dawka zwiększyła się z 0,75 do 9 mg/kg mc. Jednak w obrębie dawek powyżej 2 mg/kg mc., AUC panitumumabu wzrasta w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki. Po zastosowaniu schematu zalecanej dawki (6 mg/kg mc. raz na 2 tyg. w postaci jednogodzinnej infuzji) stężenia panitumumabu osiągały stan stacjonarny do trzeciej infuzji ze średnimi (\pm SD) stężeniami maksymalnym i minimalnym wynoszącymi odpowiednio 213 ± 59 mcg/ml i 39 ± 14 mcg/ml. Średnie (\pm SD) krzywej AUC_{0-t} i klirensu wynosiły odpowiednio 1306 ± 374 mcg•doba/ml i $4,9 \pm 1,4$ ml/kg/doba. Okres półtrwania wyniósł w przybliżeniu 7,5 dnia (zakres: od 3,6 do 10,9 dni). Aby ocenić potencjalny wpływ wybranych współzmiennych na właściwości farmakokinetyczne panitumumabu, przeprowadzono farmakokinetyczną analizę populacyjną. Wyniki tej analizy wskazują, że wiek (21-88), płeć, rasa, czynność wątroby, czynność nerek, leki stosowane w chemioterapii oraz intensywność barwienia nabłonka EGFR (1+, 2+, 3+) w komórkach guza nie miały znaczącego wpływu na farmakokinetykę panitumumabu. Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających farmakokinetykę panitumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Produkt leczniczy Vectibix jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (ang. metastatic colorectal cancer, mCRC) i z genami RAS bez mutacji (typ dziki):

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

Leczenie produktem Vectibix powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Vectibix wymagane jest potwierdzenie statusu genów RAS (KRAS i NRAS) bez mutacji (typ dziki). Status mutacji powinien zostać określony przez odpowiednie laboratorium za pomocą zwalidowanych metod analitycznych oznaczania mutacji w genach KRAS (eksony 2., 3. i 4.) i NRAS (eksony 2., 3. i 4.).

Dawkowanie

Wskazanie

Dawkowanie i sposób podawania

Erbitux® (cetuksymab)

w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego

Opis komparatora - Vectibix (panitumumab).

Zalecana dawka produktu Vectibix to 6 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie. W przypadku wystąpienia poważnych reakcji skórnych (\geq stopień 3.) może być konieczna zmiana dawkowania produktu leczniczego.

Wystąpienie objawu(ów) skórnych: \geq stopień 3. ¹	Podawanie produktu Vectibix	Wynik	Dostosowywanie dawki
Pierwsze wystąpienie	Wstrzymać podanie 1 lub 2 dawek	Poprawa (< stopień 3.)	Kontynuacja infuzji 100% dawki początkowej
		Bez zmian	Zaprzestanie podawania
Drugie wystąpienie	Wstrzymać podanie 1 lub 2 dawek	Poprawa (< stopień 3.)	Kontynuacja infuzji 100% dawki początkowej
		Bez zmian	Zaprzestanie podawania
Trzecie wystąpienie	Wstrzymać podanie 1 lub 2 dawek	Poprawa (< stopień 3.)	Kontynuacja infuzji 100% dawki początkowej
		Bez zmian	Zaprzestanie podawania
Czwarte wystąpienie	Zaprzestać podawania	-	-

1 - Stopień wyższy lub równy 3. określany jest jako ciężki lub zagrażający życiu.

Szczególne grupy pacjentów

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Vectibix u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Brak konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Vectibix nie jest stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży z rakiem jelita grubego.

Sposób podawania

Vectibix należy podawać w infuzji dożylniej przy użyciu pompy infuzyjnej. Przed infuzją Vectibix należy rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), tak, aby ostateczne stężenie leku nie było większe niż 10 mg/ml. Vectibix należy podawać z wykorzystaniem wbudowanych filtrów o niskiej zdolności wiązania białka i średnicy porów 0,2 μ m lub 0,22 μ m, przez dośście obwodowe lub cewnik stały. Zalecany czas trwania infuzji to około 60 minut. Jeśli pierwsza infuzja jest dobrze tolerowana, kolejne mogą być podawane przez 30-60 minut. Dawki przewyższające 1000 mg powinny być podawane w infuzji trwającej około 90 minut (zalecenia dotyczące podawania, patrz punkt 6.6). Aby uniknąć zmieszania z innymi produktami leczniczymi lub roztworami dożylnymi, linię infuzyjną należy przepłukać roztworem chlorku sodu przed i

Opis komparatora - Vectibix (panitumumab).

Przeciwwskazania

po infuzji produktu Vectibix. W przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją może być konieczne zmniejszenie szybkości podawania infuzji produktu leczniczego Vectibix.

Produktu Vectibix nie wolno podawać we wstrzyknięciu lub bolusie dożylnym. Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem

- Vectibix jest przeciwwskazany u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono ciężkie lub zagrażające życiu reakcje nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Vectibix jest przeciwwskazany u pacjentów ze śródmiąższowym zapaleniem płuc lub zwłóknieniem płuc
- Vectibix w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatynę jest przeciwwskazany u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami ze zmutowanymi genami RAS i u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, u których status mutacji genów RAS jest niezna-ny

Reakcje skórne i objawy toksyczności tkanek miękkich

U prawie wszystkich pacjentów (około 94%) leczonych produktem Vectibix występują reakcje skórne, będące farmakologicznym efektem działania inhibitorów receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR). Ciężkie (stopnia 3. wg skali NCI-CTC) reakcje skórne były zgłaszane u 23%, a zagrażające życiu (stopnia 4. wg NCI-CTC) u < 1% pacjentów otrzymujących Vectibix w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią (n = 2224). Jeżeli u pacjenta wystąpi reakcja skórna stopnia 3. (wg CTCAE wersja 4.) lub wyższego, albo jeśli reakcja uznana zostanie za niemożliwą do tolerowania. W badaniach klinicznych, w następstwie ciężkich reakcji skórnych (w tym zapalenia jamy ustnej) obserwowano powikłania w postaci zakażeń, w tym posocznicy i martwicze zapalenie powięzi, w rzadkich przypadkach zakończone zgonem, jak również ropnie miejscowe wymagające nacięcia i drenażu. Pacjenci, u których występują ciężkie reakcje skórne lub objawy toksyczności tkanek miękkich, lub reakcje nasilające się podczas stosowania produktu Vectibix, powinni być monitorowani w celu wykrycia powikłań zapalnych lub zakażeń (w tym zapalenia tkanki łącznej i martwiczego zapalenia powięzi), a w razie konieczności natychmiast poddani odpowiedniemu leczeniu. U pacjentów leczonych produktem Vectibix obserwowano zagrażające życiu oraz zakończone zgonem powikłania ze strony skóry i tkanek miękkich, w tym martwicze zapalenie powięzi i posocznicy. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów leczonych produktem Vectibix zgłaszano rzadkie przypadki zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka. W przypadku wystąpienia toksyczności skórnej lub tkanek miękkich, związanej z ciężkimi lub zagrażającymi życiu powikłaniami w postaci zapalenia lub zakażenia, należy wstrzymać lub przerwać stosowanie produktu Vectibix. Leczenie reakcji skórnych i postępowanie w przypadku ich wystąpienia powinno zależeć od ich ciężkości. Leczenie takie może obejmować stosowanie preparatu nawilżającego, preparatu z filtrem ochronnym (SPF > 15 UVA i UVB), kremu zawierającego steroidy do stosowania miejscowego (nie więcej niż 1% hydrokortyzonu) na zmienione chorobowo miejsca i (lub) antybiotyków doustnych (np. doksycykliny). Zaleca się również, aby pacjenci, u których występuje wysypka i (lub) objawy toksyczności skórnej stosowali preparaty z filtrem ochronnym, nosili nakrycia głowy i ograniczali ekspozycję na działanie promieni słonecznych, ponieważ mogą one zaostrzać zmiany skórne. Pacjentom można zalecić stosowanie kremu nawilżającego i kremu z filtrem na twarz, ręce, stopy, kark, plecy i klatkę piersiową codziennie rano w okresie leczenia oraz smarowanie twarzy, rąk, stóp, karku, pleców i klatki piersiowej kremem zawierającym steroidy do stosowania miejscowego codziennie wieczorem w okresie leczenia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Opis komparatora - Vectibix (panitumumab).

Powikłania płucne

Pacjenci z rozpoznaniem lub obecnym w wywiadzie śródmiąższowym zapaleniem płuc albo zwłóknieniem płuc, zostali wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Przypadki śródmiąższowej choroby płuc, (ang. *Interstitial Lung Disease*, ILD), w tym także śmiertelne, zgłaszano głównie w populacji japońskiej. Jeśli nagle wystąpią lub nasilą się objawy płucne, leczenie produktem Vectibix należy przerwać, a objawy należy natychmiast zdiagnozować. W przypadku rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc, produkt Vectibix należy na stałe odstawić, a pacjenta poddać odpowiedniemu leczeniu. U pacjentów ze śródmiąższowym zapaleniem płuc lub zwłóknieniem płuc w wywiadzie należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające z terapii panitumumabem oraz ryzyko wystąpienia powikłań płucnych.

Zaburzenia gospodarki elektrolitowej

U niektórych pacjentów zaobserwowano stopniowe zmniejszanie poziomu magnezu w surowicy krwi prowadzące do ciężkiej (stopień 4.) hipomagnezemii. Pacjenci powinni być okresowo monitorowani w celu wykrycia hipomagnezemii z towarzyszącą hipokalcemią przed rozpoczęciem leczenia produktem Vectibix, a następnie okresowo przez maksymalnie 8 tygodni po jego zakończeniu. Zalecane jest odpowiednie uzupełnianie poziomu magnezu. Zaobserwowano również inne zaburzenia gospodarki elektrolitowej, w tym hipokaliemię. Zaleca się monitorowanie oraz odpowiednie uzupełnianie także tych elektrolitów.

Reakcje związane z infuzją

W badaniach klinicznych mCRC leczonego monoterapią lub w skojarzeniu (n = 2224), reakcje związane z infuzją (występujące w ciągu 24 godzin od podania infuzji) zgłaszano u pacjentów leczonych produktem Vectibix, w tym ciężkie reakcje związane z infuzją (stopień 3. i 4. wg skali NCI-CTC). Po wprowadzeniu produktu do obrotu raportowano występowanie ciężkich reakcji związanych z infuzją, w tym rzadko zgłoszenia dotyczące przypadków zakończonych zgonem. Jeśli w trakcie infuzji lub w jakimkolwiek czasie po wykonaniu infuzji wystąpi ciężka lub zagrażająca życiu reakcja niepożądana (np. skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie, potrzeba zastosowania leczenia pozajelitowego lub anafilaksja), należy definitywnie zakończyć podawanie produktu Vectibix. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi reakcjami związanymi z infuzją (stopnia 1. i 2. wg CTCAE wersja 4.) należy zmniejszyć szybkość podawania podczas tej infuzji. Zaleca się utrzymanie takiej niższej szybkości podawania we wszystkich kolejnych infuzjach. Zgłaszano reakcje nadwrażliwości występujące po upływie ponad 24 godzin od infuzji, w tym zakończony zgonem przypadek obrzęku naczynioruchowego, który wystąpił po upływie ponad 24 godzin od infuzji. Pacjenci powinni zostać poinformowani, że istnieje możliwość wystąpienia opóźnionych reakcji nadwrażliwości oraz poinstruowani, że w razie wystąpienia objawów związanych z taką reakcją, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Ostra niewydolność nerek

U pacjentów, u których wystąpiła ciężka biegunka i odwodnienie obserwowano ostrą niewydolność nerek. Pacjentów należy poinstruować, by w razie wystąpienia ciężkiej biegunki bezzwłocznie porozumieli się z lekarzem.

Vectibix w skojarzeniu ze schematem chemioterapii zawierającym irynotekan, 5-fluorouracyl (w bolusie) i leukoworynę (IFL)

U pacjentów przyjmujących Vectibix w skojarzeniu ze schematem IFL [5-fluorouracyl /bolus/ (500 mg/m²), leukoworyna (20 mg/m²) i irynotekan (125 mg/m²)] obserwowano zwiększoną częstość występowania biegunek o ciężkiej postaci. Dlatego należy unikać podawania produktu Vectibix w skojarzeniu z IFL.

Opis komparatora - Vectibix (panitumumab).

Vectibix w skojarzeniu z bewacyzumabem i schematami chemioterapeutycznymi

U pacjentów przyjmujących Vectibix w skojarzeniu z bewacyzumabem i chemioterapią obserwowano skrócony czas przeżycia bez progresji i większą liczbę zgonów. W grupach otrzymujących Vectibix w skojarzeniu z bewacyzumabem i chemioterapią obserwowano również większą częstość występowania zatorowości płucnej, zakażeń (głównie pochodzenia dermatologicznego), biegunek, zachwiania równowagi elektrolitowej, nudności, wymiotów i odwodnienia. Produktu Vectibix nie należy podawać w skojarzeniu ze schematami chemioterapeutycznymi zawierającymi bewacyzumab.

Vectibix w skojarzeniu z chemioterapią na bazie oksaliplatyny w leczeniu pacjentów z mCRC ze zmutowanymi genami RAS lub pacjentów z mCRC, u których status genów RAS jest nieznany

Podawanie produktu Vectibix w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatynę jest przeciwwskazane u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami i z mutacją genów RAS lub u pacjentów, u których status genów RAS jest nieznany. U pacjentów z guzami z mutacją genu KRAS (ekson 2.) i dodatkowymi mutacjami w genach RAS (KRAS [eksony 3. i 4.] lub NRAS [eksony 2., 3., 4.]) otrzymujących panitumumab w leczeniu skojarzonym z infuzją z 5-fluorouracylu, leukoworyny i oksaliplatyny (FOLFOX) obserwowano krótszy czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival* – PFS) oraz krótszy czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival* – OS) niż w grupie otrzymującej tylko FOLFOX. Status mutacji genów RAS powinien zostać określony przez laboratorium mające odpowiednie doświadczenie, za pomocą zwalidowanych metod analitycznych. Jeśli Vectibix ma być stosowany w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX, zaleca się, aby status mutacji został określony przez laboratorium biorące udział w programie Zewnętrzny Zapewnienia Jakości RAS (ang. RAS External Quality Assurance programme) lub, aby status genu bez mutacji (typ dziki) został potwierdzony w teście podwójnym.

Toksyczny wpływ na oko

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, odnotowywano rzadko ciężkie przypadki zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki. Pacjenci z objawami wskazującymi na zapalenie rogówki, takimi jak ostra postać lub nasilenie: zapalenie oka, łzawienia, wrażliwości na światło, niewyraźnego widzenia, bólu lub zaczerwienienia oka, powinni zostać niezwłocznie skierowani do okulisty. Jeśli diagnoza zapalenia rogówki zostanie potwierdzona, podawanie produktu Vectibix powinno zostać przerwane lub definitywnie zakończone. Jeśli zostanie rozpoznane zapalenie rogówki, należy bardzo uważnie rozważyć korzyści i ryzyko wynikające z kontynuowania leczenia. Vectibix należy stosować ostrożnie u pacjentów z zapaleniem rogówki, wrzodziejącym zapaleniem rogówki lub ciężką postacią suchego oka w wywiadzie. Używanie soczewek kontaktowych jest także czynnikiem ryzyka zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki.

Pacjenci ze sprawnością stopnia 2. w skali ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) leczeni produktem Vectibix w skojarzeniu z chemioterapią

Przed rozpoczęciem podawania produktu Vectibix w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu mCRC u pacjentów z 2. stopniem sprawności w skali ECOG zaleca się ocenę stosunku korzyści do ryzyka. Dodatni wynik oceny stosunku korzyści do ryzyka nie został udokumentowany u pacjentów z 2. stopniem sprawności w skali ECOG.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano ogólnych różnic związanych z bezpieczeństwem stosowania i skutecznością produktu leczniczego Vectibix w monoterapii u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Jednak u tych pacjentów zgłaszano więcej ciężkich działań niepożądanych po zastosowaniu produktu

Opis komparatora - Vectibix (panitumumab).

Vectibix w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI lub FOLFOX niż w przypadku samej chemioterapii

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera 3,45 mg sodu na ml co odpowiada 0,017% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

10.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Vectibix jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” (MZ 18/02/2020).

10.3 Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka jelita grubego

Tabela 29. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka jelita grubego w ramach programu lekowego „Leczenie raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” (MZ 18/02/2020).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Aflibercept	Zaltrap, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	1164.0, Leki nowotworowe – aflibercept	1395,14	1464,90	1464,90	B.4.	bezpłatny	0
Aflibercept	Zaltrap, koncentrat do sporządzenia roztworu do	1 fiol. 8 ml	1164.0, Leki nowotworowe – aflibercept	2790,29	2929,80	2929,80	B.4.	bezpłatny	0

Erbix® (cetuxymab)

w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	infuzji, 25 mg/ml								
Bevacizumabum	Avastin, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml	1 fiol.po 4 ml	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1171,80	1230,39	1230,39	<1>B.4.; <2>B.50.	bezpłatny	0
Bevacizumabum	Avastin, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml	1 fiol.po 16 ml	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	4687,20	4921,56	4921,56	<1>B.4.; <2>B.50.	bezpłatny	0
Cetuximabum	Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1057.0, Cetuximab	3828,60	4020,03	4020,03	<1>B.4.; <2>B.52.	bezpłatny	0
Cetuximabum	Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1057.0, Cetuximab	765,72	804,01	804,01	<1>B.4.; <2>B.52.	bezpłatny	0
Panitumumabum	Vectibix, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1096.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - panitumumab	5184,00	5443,20	5443,20	B.4.	bezpłatny	0
Panitumumabum	Vectibix, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1096.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - panitumumab	1296,00	1360,80	1360,80	B.4.	bezpłatny	0
Trifluridinum + Tipiracilum	Lonsurf, tabl. powl., 15+6,14 mg	20 szt.	1196.0, Trifluridyna, tipiracil	2290,66	2405,19	2405,19	B.4.	bezpłatny	0

Erbitux® (cetuksymab)

w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Trifluridinum + Tipiracilum	Lonsurf, tabl. powl., 15+6,14 mg	60 szt.	1196.0, Trifluridyna, tipiracil	6871,96	7215,56	7215,56	B.4.	bezpłatny	0
Trifluridinum + Tipiracilum	Lonsurf, tabl. powl., 20+8,19 mg	20 szt.	1196.0, Trifluridyna, tipiracil	3054,21	3206,92	3206,92	B.4.	bezpłatny	0
Trifluridinum + Tipiracilum	Lonsurf, tabl. powl., 20+8,19 mg	60 szt.	1196.0, Trifluridyna, tipiracil	9162,61	9620,74	9620,74	B.4.	bezpłatny	0

Erbitux® (cetuksymab)

w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego

Tabela 30. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka jelita grubego w ramach katalogu chemioterapii (MZ 18/02/2020).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	1006.0, Capecitabinum	74,52	78,25	68,04	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	bezpłatny	0
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	1006.0, Capecitabinum	149,04	156,49	136,08	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	bezpłatny	0
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	1006.0, Capecitabinum	432,00	453,60	453,60	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	bezpłatny	0
Capecitabinum	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	1006.0, Capecitabinum	75,49	79,26	68,04	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	bezpłatny	0
Capecitabinum	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	1006.0, Capecitabinum	503,28	528,44	453,60	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	bezpłatny	0
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	1006.0, Capecitabinum	113,40	119,07	68,04	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	bezpłatny	0
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	1006.0, Capecitabinum	756,00	793,80	453,60	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	bezpłatny	0
Capecitabinum	Xeloda, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	1006.0, Capecitabinum	585,36	614,63	453,60	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	1005.0, Carboplatinum	260,28	273,29	273,29	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,	1 fiol. po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	39,96	41,96	41,96	C.6.	bezpłatny	0

Erbitux® (cetuksymab)

w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	10 mg/ml								
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	18,25	19,16	15,21	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	173,88	182,57	182,57	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	1005.0, Carboplatinum	24,62	25,85	15,21	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	45,90	48,20	45,64	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	139,32	146,29	136,93	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do spo-	1 fiol. po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	186,84	196,18	182,57	C.6.	bezpłatny	0

Erbix® (cetuksymab)

w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	rzędzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml								
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	36,72	38,56	38,56	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	104,76	110,00	110,00	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	12,74	13,38	13,38	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	131,76	138,35	138,35	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	41,90	44,00	44,00	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,28	107,39	107,39	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	15,21	C.6.	bezpłatny	0

Erbitux® (cetuksymab)

w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	72,36	75,98	75,98	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1008.0, Cisplatinum	6,26	6,57	6,57	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	62,64	65,77	65,77	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	31,32	32,89	32,89	C.11.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	C.13.	bezpłatny	0

Erbitux® (cetuksymab)

w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	11,54	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	C.13.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	1012.0, Dacarbazinum	302,40	317,52	317,52	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	1012.0, Dacarbazinum	75,60	79,38	79,38	C.16.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	9,07	C.20.	bezpłatny	0

Erbix® (cetuksymab)

w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	82,08	86,18	86,18	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	164,16	172,37	172,37	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	41,04	43,09	43,09	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	11,48	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	31,75	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1014.1, Doxorubicinum	15,66	16,44	16,44	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do	1 fiol.po 100 ml	1014.1, Doxorubici-	120,96	127,01	127,01	C.20.	bezpłatny	0

Erbix® (cetuksymab)

w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml		num						
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	6,70	7,04	7,04	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	61,56	64,64	64,64	C.20.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	21,55	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	1016.0, Etoposidum	41,04	43,09	43,09	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	1016.0, Etoposidum	82,08	86,18	86,18	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	1016.0, Etoposidum	12,31	12,93	12,93	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do spo-	1 fiol.po 10 ml	1016.0, Etoposidum	30,13	31,64	31,64	C.24.	bezpłatny	0

Erbitux® (cetuksymab)

w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	rzędzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml								
Etoposidum	Etoposyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 12,5 ml	1016.0, Etoposidum	28,08	29,48	29,48	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1016.0, Etoposidum	60,37	63,39	63,39	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1016.0, Etoposidum	11,88	12,47	12,47	C.24.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebeve, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 20 ml	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,30	15,30	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebeve, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1018.0, Fluorouracilum	14,47	15,19	15,19	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil 500 medac, roztwór do	1 fiol.po 10 ml	1018.0, Fluorouracilum	7,56	7,94	7,94	C.26.	bezpłatny	0

Erbitux® (cetuksymab)

w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	wstrzykiwań, 50 mg/ml								
Fluorouracilum	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1018.0, Fluorouracilum	6,05	6,35	6,35	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1018.0, Fluorouracilum	60,48	63,50	63,50	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	1018.0, Fluorouracilum	12,10	12,71	12,71	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1018.0, Fluorouracilum	3,02	3,17	3,17	C.26.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C.31.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztwo-	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,50	228,50	C.31.	bezpłatny	0

Erbitux® (cetuksymab)

w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	ru do wstrzykiwań, 2 g								
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1025.0, Irinotecanum	1061,62	1114,70	1114,70	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	1025.0, Irinotecanum	161,59	169,67	169,67	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1025.0, Irinotecanum	419,75	440,74	440,74	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1025.0, Irinotecanum	162,00	170,10	170,10	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	1025.0, Irinotecanum	21,60	22,68	22,68	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1025.0, Irinotecanum	270,00	283,50	283,50	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do spo-	1 fiol.po 5 ml	1025.0, Irinotecanum	54,00	56,70	56,70	C.35.	bezpłatny	0

Erbitux® (cetuksymab)

w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
cum	rzędzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml								
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1025.0, Irinotecanum	138,24	145,15	145,15	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	1025.0, Irinotecanum	20,43	21,45	21,45	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1025.0, Irinotecanum	216,00	226,80	226,80	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1025.0, Irinotecanum	44,82	47,06	47,06	C.35.	bezpłatny	0
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	1026.1, analogi somatostatyny - lanreotyd	4447,02	4669,37	4669,37	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.	bezpłatny	0
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	1026.1, analogi somatostatyny - lanreotyd	2676,67	2810,50	2810,50	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.	bezpłatny	0

Erbitux® (cetuksymab)

w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml z automatycznym systemem zabezpieczającym + igła	1026.1, analogi somatostatyny - lanreotyd	3557,83	3735,72	3735,72	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.	bezpłatny	0
Mitomycinum	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol.po 20 mg	1029.0, Mitomycinum	106,92	112,27	77,11	C.42.	bezpłatny	0
Octreotidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	1026.0, analogi somatostatyny	43,20	45,36	45,36	C.45.a.	bezpłatny	0
Octreotidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	1026.0, analogi somatostatyny	32,40	34,02	34,02	C.45.a.	bezpłatny	0
Octreotidum	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	1026.0, analogi somatostatyny	2160,00	2268,00	2268,00	C.45.a.; C.45.b.	bezpłatny	0
Octreotidum	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	1026.0, analogi somatostatyny	2678,40	2812,32	2812,32	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny	0
Octreotidum	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	1026.0, analogi somatostatyny	4017,60	4218,48	4218,48	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny	0

Erbitux® (cetuksymab)

w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg								
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1031.0, Oxaliplatinum	32,40	34,02	34,02	C.46.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1031.0, Oxaliplatinum	64,80	68,04	68,04	C.46.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	1031.0, Oxaliplatinum	129,60	136,08	136,08	C.46.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1031.0, Oxaliplatinum	31,86	33,45	33,45	C.46.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	1031.0, Oxaliplatinum	63,72	66,91	66,91	C.46.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	1031.0, Oxaliplatinum	127,44	133,81	133,81	C.46.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzyki-	1 fiol.po 1 ml	1041.0, Vincristinum	24,84	26,08	26,08	C.61.	bezpłatny	0

Erbitux® (cetuksymab)

w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	wań, 1 mg/ml								
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1041.0, Vincristinum	124,20	130,41	130,41	C.61.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990173617	529,20	555,66	226,80	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990173624	2646,00	2778,30	1134,00	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909990945016	174,59	183,32	136,08	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909990945115	261,88	274,97	204,12	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	540,00	567,00	226,80	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1285,20	1349,46	1134,00	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	32,40	34,02	22,68	C.63.	bezpłatny	0

Erbix® (cetuksymab)

w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	10 mg/ml								
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	162,00	170,10	113,40	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	21,60	22,68	22,68	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	108,00	113,40	113,40	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	129,60	136,08	136,08	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	194,40	204,12	204,12	C.63.	bezpłatny	0
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	518,40	544,32	544,32	C.63.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 100 mg	5 szt.	1080.0, Temozolomidum	453,60	476,28	385,56	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 140 mg	5 szt.	1080.0, Temozolomidum	635,04	666,79	539,78	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 180 mg	5 szt.	1080.0, Temozolomidum	816,48	857,30	694,00	C.64.	bezpłatny	0

Erbitux® (cetuksymab)

w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 20 mg	5 szt.	1080.0, Temozolomidum	90,72	95,26	77,11	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 250 mg	5 szt.	1080.0, Temozolomidum	1134,00	1190,70	963,89	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 5 mg	5 szt.	1080.0, Temozolomidum	22,68	23,81	19,28	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 100 mg	5 szt. (saszetka)	1080.0, Temozolomidum	216,00	226,80	226,80	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 140 mg	5 szt. (saszetka)	1080.0, Temozolomidum	324,00	340,20	340,20	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 180 mg	5 szt. (saszetka)	1080.0, Temozolomidum	432,00	453,60	453,60	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 20 mg	5 szt. (saszetka)	1080.0, Temozolomidum	43,20	45,36	45,36	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 250 mg	5 szt. (saszetka)	1080.0, Temozolomidum	594,00	623,70	623,70	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	5 szt. (saszetka)	1080.0, Temozolomidum	10,80	11,34	11,34	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde	5 sasz.po 1 kaps.	1080.0, Temozolomidum	367,20	385,56	385,56	C.64.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	de, 100 mg								
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 140 mg	5 sasz.	1080.0, Temozolomidum	514,08	539,78	539,78	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 180 mg	5 kaps. w saszetce	1080.0, Temozolomidum	660,96	694,01	694,00	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 20 mg	5 kaps.	1080.0, Temozolomidum	73,44	77,11	77,11	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 250 mg	5 kaps.	1080.0, Temozolomidum	918,00	963,90	963,89	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 100 mg	5 kaps.	1080.0, Temozolomidum	189,00	198,45	198,45	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 140 mg	5 kaps.	1080.0, Temozolomidum	264,60	277,83	277,83	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 180 mg	5 kaps.	1080.0, Temozolomidum	340,20	357,21	357,21	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 20 mg	5 kaps.	1080.0, Temozolomidum	37,80	39,69	39,69	C.64.	bezpłatny	0

Erbitux® (cetuksymab)

w skojarzeniu z FOLFOX w I linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 250 mg	5 kaps.	1080.0, Temozolomidum	472,50	496,13	496,13	C.64.	bezpłatny	0
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 5 mg	5 kaps.	1080.0, Temozolomidum	9,45	9,92	9,92	C.64.	bezpłatny	0

10.4 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 31. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” (załącznik B.4) (MZ 18/02/2020).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>I. Leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej cetuksymab</p> <p>Kryteria kwalifikowania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. nieobecne mutacje w genach <i>KRAS</i> i <i>NRAS</i> (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie <i>BRAF V600E</i>; 6. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST; 7. stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO; 8. wiek powyżej 18. roku życia; 9. wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 $10,0 \text{ g/dl}$; 10. wskaźniki czynności wątroby i nerek: <ul style="list-style-type: none"> ▪ stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 2-krotnie 	<p>Cetuksymab stosowany wg schematu:</p> <p>400 mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny (pierwsza dawka) oraz 250 mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 1 godzinę (kolejne dawki). W tym przypadku cetuksymab stosowany jest w odstępach 7-dniowych, lub</p> <p>500 mg/m² powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny wówczas cetuksymab stosowany jest w odstępach 14-dniowych.</p> <p>O wyborze schematu dawkowania decyduje lekarz prowadzący.</p> <p>Cetuksymab stosowany jest w monoterapii (trzecia linia leczenia) lub wraz z chemioterapią według schematu FOLFIRI (pierwsza linia leczenia) z uwzględnieniem możliwości kontynuowania w monoterapii (bez chemioterapii) w sytuacji potwierdzenia obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji choroby (ocena na podstawie wyników dwóch kolejnych badań obrazowych).</p> <p>Chemioterapia według schematu FOLFIRI – stosowana w odstępach 14-dniowych.</p> <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jeżeli przerwano stosowanie cetuksymabu, z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p>	<p>Badania podczas kwalifikowania do leczenia cetuksymabem lub panitumumabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego; 2. ocena stanu genów <i>KRAS</i> i <i>NRAS</i> (wykluczenie obecności mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz wykluczenie mutacji w genie <i>BRAF V600E</i>; 3. morfologia krwi z rozmazem; 4. oznaczenie stężenia: kreatyniny, bilirubiny – w surowicy; 5. oznaczenie stężenia: transaminaz (AspAT, AlAT), magnezu – w surowicy; 6. próba ciążowa – u kobiet w okresie prokreacyjnym; 7. badanie KT jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 8. badanie KT lub MR mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu wykluczenia przerzutów; 9. badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej; 10. EKG; 11. inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Badania podczas kwalifikowania do leczenia bewacyzumabem:</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy, ▪ stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy; <ol style="list-style-type: none"> 11. możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFIRI; 12. wykluczenie ciąży; 13. przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego); 14. przeciwwskazania do zastosowania cetuksymabu – niżej wymienione – nieobecne: <ul style="list-style-type: none"> ▪ włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenia płuc, ▪ nadwrażliwość na każdą substancję pomocniczą. <p>Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (w przypadku niespełnienia kryteriów – chemioterapia wielolekowa lub jednolekowa bez cetuksymabu).</p> <p>Określenie czasu leczenia</p> <p>Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>Kryteria wyłączenia z programu</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ objawy nadwrażliwości na cetuksymab lub jakiegokolwiek składnik chemioterapii; ▪ progresja choroby w trakcie leczenia; ▪ długotrwałe i istotne kliniczne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji 	<p>W przypadku uzyskania w co najmniej dwóch kolejnych ocenach obrazowych obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji na leczenie pierwszej linii, chemioterapię można przerwać całkowicie lub częściowo (monoterapia fluoropirymidyną) pod warunkiem kontynuowania oceny odpowiedzi zgodnie z zapisami programu. Po stwierdzeniu progresji choroby leczenie może być wznowione, o ile nadal spełnione są kryteria kwalifikowania (z wykluczeniem punktu nr 4 – brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej).</p> <p>Panitumumab – 6 mg/kg masy ciała dożylnie we wlewie trwającym 1 godzinę w monoterapii (trzecia linia leczenia) lub wraz z chemioterapią według schematu FOLFOX (pierwsza linia leczenia) z uwzględnieniem możliwości kontynuowania w monoterapii (bez chemioterapii) w sytuacji potwierdzenia obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji choroby (ocena na podstawie wyników dwóch kolejnych badań obrazowych).</p> <p>Chemioterapia według schematu FOLFOX – stosowana w odstępach 14-dniowych.</p> <p>Panitumumab – stosowany w odstępach 14-dniowych.</p> <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jeżeli przerwano stosowanie panitumumabu z powodu działań niepożądanych, to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p> <p>W uzasadnionych przypadkach (w szczególności w przypadku wystąpienia polineuropatii) można zredukować dawkę oksaliplatyny do 65 mg/m² powierzchni ciała, a także wydłużyć przerwę pomiędzy cyklami leczenia do 3 tygodni (w szczególności w przypadku powikłań hematologicznych).</p> <p>W przypadku uzyskania w co najmniej dwóch kolejnych oce-</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego; 2. potwierdzona obecność mutacji aktywującej genu KRAS lub NRAS (w jednym z eksonów 2.,3. lub 4.) w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI; 3. morfologia krwi z rozmazem; oznaczenie stężenia: kreatyniny, bilirubiny – w surowicy; oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, AlAT), – w surowicy; oznaczenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT); oznaczenie INR; 4. badanie ogólne moczu; 5. próba ciążowa – u kobiet w okresie prokreacyjnym; 6. badanie KT jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 7. badanie KT lub MR mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu wykluczenia przerzutów; 8. badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej; 9. EKG; 10. pomiar ciśnienia tętniczego; 11. inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Badania przy kwalifikacji do leczenia afliberceptem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego; 2. morfologia krwi z rozmazem; oznaczenie stężenia: kreatyniny, bilirubiny – w surowicy; oznaczenie aktywności: transaminaz (AspAT, AlAT), – w surowicy; oznaczenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT);

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>WHO;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc; ▪ utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO. <p>II. Leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej bewacyzumab</p> <p>Kryteria kwalifikowania</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. potwierdzona obecność mutacji aktywującej genu KRAS lub NRAS (w jednym z eksonów 2.,3. lub 4.) w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI; 7. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST; 8. stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO; 9. wiek powyżej 18. roku życia; 10. wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ul style="list-style-type: none"> ▪ liczba płytek krwi większa lub równa $1,5 \times 10^5/\text{mm}^3$, 	<p>nach obrazowych obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji na leczenie pierwszej linii, chemioterapię można przerwać całkowicie lub częściowo (monoterapia fluoropirymidyną) pod warunkiem kontynuowania oceny odpowiedzi zgodnie z zapisami programu. Po stwierdzeniu progresji choroby leczenie może być wznowione, o ile nadal spełnione są kryteria kwalifikowania (z wykluczeniem punktu 4 - brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej).</p> <p>Bewacyzumab – 10 mg/kg masy ciała dożylnie (schemat FOLFOX-4) lub 5 mg/kg masy ciała dożylnie (schemat FOLFIRI) we wlewie trwającym 30-90 minut (dzień 1.) wraz z chemioterapią według schematów:</p> <p>FOLFIRI – pierwsza linia leczenia;</p> <p>FOLFOX-4 – druga linia leczenia.</p> <p>Bewacyzumab – stosowany w odstępach 14-dniowych z uwzględnieniem możliwości kontynuowania w monoterapii (bez chemioterapii) w sytuacji potwierdzenia obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji choroby w ocenie przeprowadzonej na podstawie wyników dwóch kolejnych badań obrazowych (lek nie może być stosowany w monoterapii w drugiej linii leczenia)</p> <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jeżeli przerwano stosowanie bewacyzumabu, to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p> <p>W uzasadnionych przypadkach (w szczególności w przypadku wystąpienia polineuropatii) można zredukować dawkę oksaliplatyny do $65 \text{ mg}/\text{m}^2$ powierzchni ciała, a także wydłużyć przerwę pomiędzy cyklami leczenia do 3 tygodni (w szczególności w przypadku powikłań hematologicznych).</p>	<p>oznaczenie INR lub czasu protrombinowego (PT);</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. badanie ogólne moczu; 4. próba ciążowa – u kobiet w okresie prokreacyjnym; 5. badanie KT jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 6. badanie KT lub MR mózgu w przypadku wskazań klinicznych w celu wykluczenia przerzutów; 7. badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane KT klatki piersiowej; 8. EKG; 9. pomiar ciśnienia tętniczego; 10. inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Badania przy kwalifikacji do terapii skojarzonej triflurydyną oraz typiracylem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. morfologia krwi z rozmazem; stężenie bilirubiny całkowitej; stężenie kreatyniny; aktywność transaminaz (AspAT, AlAT); 2. badanie ogólne moczu; 3. badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 4. badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywana tomografia komputerowa tej okolicy. <p>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia cetuksymabem lub panitumumabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. morfologia krwi z rozmazem; oznaczenie stężenia: kreatyniny, bilirubiny – w surowicy; oznaczenie stę-

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> ▪ bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1500/\text{mm}^3$, ▪ stężenie hemoglobiny większe lub równe $10,0 \text{ g/dl}$; ▪ wskaźniki czynności wątroby i nerek: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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; 11. możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFIRI; 12. wykluczenie ciąży; 13. przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego); 14. 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, 	<p>W przypadku uzyskania w co najmniej dwóch kolejnych ocenach obrazowych obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji na leczenie pierwszej linii, chemioterapię można przerwać całkowicie (bewacyzumab w monoterapii) lub częściowo (bewacyzumab z fluoropirymidyną pod warunkiem kontynuowania oceny odpowiedzi zgodnie z zapisami programu. Po stwierdzeniu progresji choroby leczenie może być wznowione, o ile nadal spełnione są kryteria kwalifikowania (z wykluczeniem punktu nr 4 – brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej).</p> <p>Aflibercept - 4 mg/kg masy ciała dożylnie we wlewie trwającym 1 godzinę (dzień 1) wraz z chemioterapią według schematu FOLFIRI.</p> <p>Cykl leczenia powtarza się co dwa tygodnie.</p> <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jeżeli przerwano stosowanie afliberceptu, z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p> <p>Aflibercept nie może być stosowany w monoterapii.</p> <p>Triflurydyna w skojarzeniu z typiracylem - zalecana dawka początkowa u dorosłych to $35 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$/dawkę podawana doustnie dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu, podawana tak długo, jak długo obserwuje się korzyści z leczenia lub do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.</p> <p>Dawkowanie oblicza się na podstawie powierzchni ciała pacjenta zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Dawkę należy zaokrąglić do najbliższej wartości zwiększanej o 5 mg. Nie należy przekraczać 80 mg/dawkę. Jeśli dawki pomi-</p>	<p>żenia: transaminaz (AspAT, AlAT), fosfatazy alkalicznej, magnezu – w surowicy;</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. ocena powikłań skórnych; 3. inne badanie w razie wskazań klinicznych. <p>Jeżeli cetuksymab lub panitumumab stosowany jest łącznie z chemioterapią (pierwsza linia leczenia) to badanie morfologii krwi, oznaczenie stężenia kreatyniny oraz ocenę powikłań skórnych wykonuje się przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia, a pozostałe badania przed rozpoczęciem co drugiego cyklu leczenia.</p> <p>Jeżeli panitumumab lub cetuksymab stosowane są w monoterapii (trzecia linia leczenia), to ocenę powikłań skórnych wykonuje się przed każdym podaniem leku, a pozostałe badania nie rzadziej niż co miesiąc.</p> <p>Badania należy wykonać zawsze w przypadku wskazań klinicznych.</p> <p>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia bewacyzumabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. morfologia krwi z rozmazem; oznaczenie stężenia: kreatyniny, bilirubiny – w surowicy; oznaczenie aktywności: transaminaz (AspAT, AlAT), fosfatazy alkalicznej – w surowicy; 2. badanie ogólne moczu; 3. pomiar ciśnienia tętniczego; 4. inne badanie w razie wskazań klinicznych. <p>Badanie morfologii krwi, oznaczenie stężenia kreatyniny oraz pomiar ciśnienia tętniczego wykonuje się przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia, a pozostałe badania przed rozpoczęciem co drugiego cyklu leczenia. Badania należy zawsze wykonać w przypadku wskazań klinicznych.</p> <p>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia afliberceptem:</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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. <p>Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (w przypadku niespełnienia kryteriów – chemioterapia wielolekowa lub jednolekowa bez bewacyzumabu).</p> <p>Określenie czasu leczenia</p> <p>Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>Kryteria wyłączenia z programu</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ objawy nadwrażliwości na bewacyzumab lub jakiegokolwiek składnik chemioterapii; ▪ progresja choroby w trakcie leczenia; ▪ długotrwałe i istotne klinicznie działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO; ▪ utrzymujący się białkomocz stopnia co najmniej 2. wg CTCAE; ▪ utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO. <p>III. Leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka</p>	<p>nięto lub wstrzymano, pacjent nie powinien przyjąć pominiętych dawek.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. morfologia krwi z rozmazem; oznaczenie stężenia: kreatyniny, bilirubiny – w surowicy; oznaczenie aktywności: transaminaz (AspAT, AlAT), fosfatazy alkalicznej – w surowicy; 2. badanie ogólne moczu; 3. pomiar ciśnienia tętniczego; 4. inne badanie w razie wskazań klinicznych. <p>Morfologię krwi z rozmazem wykonuje się w odstępach 2-tygodniowych lub przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia jeżeli podanie leku było opóźnione. Pozostałe badania wykonuje się w odstępach 4-tygodniowych (co drugi cykl leczenia) lub przed rozpoczęciem kolejnego cyklu terapii jeżeli podanie leku było opóźnione lub w przypadku zaistnienia wskazań klinicznych.</p> <p>Monitorowanie skuteczności leczenia afliberceptem, bewacyzumabem, cetuksymabem lub panitumumabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. badanie KT odpowiednich obszarów ciała w zależności od wskazań klinicznych; 2. badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej; 3. inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>Badania wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. nie rzadziej niż w odstępach 12-tygodniowych z możliwością 2-tygodniowego opóźnienia daty wykonania w przypadkach uzasadnionych przesunięć w realizowaniu leczenia; 2. w chwili wyłączenia z programu, o ile nastąpiło z innych przyczyn niż udokumentowana progresja choroby; 3. zawsze w przypadku wskazań klinicznych.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej panitumumab</p> <p>Kryteria kwalifikowania</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. nieobecne mutacje w genach <i>KRAS</i> i <i>NRAS</i> (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja <i>BRAF V600E</i>; 6. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST; 7. stan sprawności w stopniach 0-1 według klasyfikacji Zubroda-WHO; 8. wiek powyżej 18. roku życia; 9. wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 $10,0 \text{ g/dl}$; ▪ 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 nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej 		<p>Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST.</p> <p>Monitorowanie leczenia terapią skojarzoną triflurydyną oraz typiracylem</p> <p>Badanie przeprowadzane przed każdym cyklem podania leku: morfologia krwi z rozmazem; stężenie bilirubiny całkowitej; stężenie kreatyniny; aktywność transaminaz (AspAT, AlAT); badanie ogólne moczu; Odpowiednie badania obrazowe wykonywane nie rzadziej niż co 8 tygodni lub w razie podejrzenia progresji choroby.</p> <p>Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy VII pkt. 1, powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.</p> <p>Monitorowanie programu:</p> <p>gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ;</p> <p>W przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy VII pkt. 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>graniczy normy;</p> <ol style="list-style-type: none"> 10. możliwa do zastosowania (nieobecność przeciwwskazań) chemioterapia wielolekowa według schematu FOLFOX; 11. niestosowanie wcześniej chemioterapii uzupełniającej z oksaliplatyną; 12. wykluczenie ciąży; 13. przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego); 14. przeciwwskazania do zastosowania panitumumabu – niżej wymienione – nieobecne: <ul style="list-style-type: none"> ▪ włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenia płuc, ▪ nadwrażliwość na każdą substancję pomocniczą. <p>Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (<u>w przypadku niespełnienia kryteriów – chemioterapia wielolekowa lub jednolekowa bez panitumumabu</u>).</p> <p>Określenie czasu leczenia</p> <p>Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>Kryteria wyłączenia z programu</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ objawy nadwrażliwości na panitumumab lub jakiegokolwiek składnik chemioterapii; ▪ progresja choroby w trakcie leczenia; ▪ długotrwałe i istotne kliniczne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO; ▪ włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc; ▪ utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. 		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO.</p> <p>III. Leczenie drugiej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej bewacyzumab – wyłącznie u chorych, którzy nie otrzymali wymienionego leku podczas pierwszej linii leczenia.</p> <p>Chemioterapia według schematu FOLFOX-4 z bewacyzumabem w przypadku chorych, którzy otrzymali irynotekan w pierwszej linii leczenia zaawansowanego nowotworu. Do leczenia nie mogą być kwalifikowani chorzy, którzy otrzymali oksaliplatinę podczas uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej (kryterium wyłączenia).</p> <p>Kryteria kwalifikowania – stan sprawności w stopniach 0-2 według klasyfikacji Zubroda-WHO oraz typowe dla chemioterapii i umieszczone w punkcie 1. w przypadku stosowania bewacyzumabu w pierwszej linii z wyjątkiem punktów 4), 5), 6), 8) i 12).</p> <p>Określenie czasu leczenia</p> <p>Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>Kryteria wyłączenia z programu</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ objawy nadwrażliwości na bewacyzumab lub jakiegokolwiek składnik chemioterapii; ▪ progresja choroby w trakcie leczenia; ▪ długotrwałe i istotne kliniczne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO; ▪ utrzymujący się białkomocz stopnia co najmniej 2. wg CTCAE; ▪ utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO. 		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

IV. Leczenie drugiej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej aflibercept

Kryteria kwalifikowania

1. histologicznie potwierdzony raka jelita grubego;
2. potwierdzenie uogólnienia nowotworu, tj. obecności przerzutów w narządach odległych na podstawie wyników badań obrazowych;
3. brak możliwości wykonania radykalnej metastazektomii;
4. udokumentowana nieskuteczność zastosowanej w zaawansowanym stadium chemioterapii pierwszej linii z udziałem fluoropirymidyny i oksaliplatyny;
5. niestosowanie wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem irynotekanu lub afliberceptu;
6. potwierdzenie obecności zmiany lub zmian nowotworowych umożliwiających ocenę odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST;
7. stan sprawności ogólnej:- 0 według klasyfikacji Zubroda-WHO i dowolna liczba przerzutów w narządach odległych lub - 1 według klasyfikacji Zubroda-WHO i jedna lokalizacją przerzutu w narządach odległych;
8. wiek powyżej 18. roku życia;
9. 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 $10,0 \text{ g/dl}$;
 - wskaźniki czynności wątroby i nerek:
 - stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>górnej granicy normy (z wyjątkiem chorych z zespołem Gilberta),</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczająca 5-krotnie górnej granicy normy, ▪ stężenie kreatyniny w granicach normy; <ol style="list-style-type: none"> 10. wykluczenie ciąży; 11. nieobecność przerzutów w mózgu (w przypadku objawów klinicznych ze strony ośrodkowego układu nerwowego konieczne jest wykluczenie przerzutów na podstawie badania obrazowego); 12. nieobecność przeciwwskazań do chemioterapii według schematu FOLFIRI ; 13. nieobecność przeciwwskazań do zastosowania afliberceptu, którymi są: <ul style="list-style-type: none"> – nieusunięta pierwotna zmiana nowotworowa w jelicie grubym (pacjenci kwalifikowani do leczenia afliberceptem muszą mieć wykonaną resekcję pierwotnej zmiany w jelicie grubym), – czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, – nie poddające się kontroli nadciśnienie tętnicze, – zastoinowa niewydolność krążenia klasy III lub IV wg NYHA, – tętniczy incydent zatorowo-zakrzepowy, – żyłne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe zagrażające życiu- stopień IV (w tym zatorowość płucna), – choroby naczyniowe ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie, – wrodzona skaza krwotoczna lub nabyta koagulopatia, 		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

- stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień,
- niegojące się rany,
- zabieg operacyjny przebyty w ciągu mniej niż 4 tygodni od momentu kwalifikacji do leczenia,
- białkomocz $\geq 2\text{g}/24$ godziny oznaczony w dobowej zbiórce moczu - jeśli poprzedzające badanie ogólne moczu było nieprawidłowe,
- nadwrażliwość na lek lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

2. Określenie czasu leczenia

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

3. Kryteria wyłączenia z programu:

- objawy nadwrażliwości na aflibercept lub którykolwiek składnik chemioterapii według schematu FOLFIRI;
- progresja choroby w trakcie leczenia;
- długotrwałe działania niepożądane w stopniu równym lub większym od 3 według klasyfikacji WHO;
- utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności według klasyfikacji Zubroda-WHO do stopnia 2 lub wyższych.

V. Leczenie trzeciej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej panitumumab lub cetuksymab w monoterapii.

Kryteria kwalifikowania

1. histologicznie potwierdzony rak jelita grubego;
2. uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowa-

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>nia);</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. niemożliwe radykalne leczenie operacyjne; 4. brak wcześniejszego leczenia panitumumabem lub cetuksymabem z powodu raka jelita grubego; 5. nieobecne mutacje w genach <i>KRAS</i> i <i>NRAS</i> (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie <i>BRAF V600E</i>; 6. możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według klasyfikacji RECIST; 7. stan sprawności w stopniach 0-2 według klasyfikacji Zubroda-WHO; 8. wiek powyżej 18. roku życia; 9. wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ul style="list-style-type: none"> ▪ liczba płytek krwi większa lub równa $0,75 \times 10^5/\text{mm}^3$, ▪ bezwzględna liczba neutrofilów większa lub równa $1000/\text{mm}^3$, ▪ stężenie hemoglobiny większe lub równe 8,0 g/dl; ▪ wskaźniki czynności wątroby i nerek: ▪ stężenie całkowitej bilirubiny nieprzekraczające 3-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 nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy; 10. wykluczenie ciąży; ▪ przerzuty w mózgu nieobecne (w przypadku objawów klinicznych – wykluczenie na podstawie badania obrazowego); ▪ przeciwwskazania do zastosowania cetuksymabu lub pani- 		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

tumumabu – niżej wymienione – nieobecne:

- włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenia płuc,
- nadwrażliwość na każdą substancję pomocniczą.

Wymagane jest spełnienie wszystkich kryteriów wymienionych wyżej (w przypadku niespełnienia kryteriów – brak standardowego leczenia).

Określenie czasu leczenia

Do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia zgodnie z kryteriami wyłączenia.

Kryteria wyłączenia z programu

- objawy nadwrażliwości na cetuksymab lub panitumumab lub jakikolwiek składnik chemioterapii;
- progresja choroby w trakcie leczenia;
- długotrwałe i istotne działania niepożądane w stopniu równym lub większym niż 3. według klasyfikacji WHO;
- utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. według klasyfikacji Zubroda-WHO.

VI. Leczenie trzeciej lub czwartej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem terapii skojarzonej triflurydyną oraz typiracylem.

Kryteria kwalifikowania

11. Potwierdzony histologicznie rak jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)
12. potwierdzenie uogólnienia nowotworu, tj. obecności przerzutów w narządach odległych na podstawie badań obrazowych;
13. potwierdzenie obecności zmiany lub zmian nowotworowych umożliwiających ocenę odpowiedzi na leczenie;

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
14. wiek \geq 18 rok życia; 15. stan sprawności ogólnej według WHO 0-1; 16. wyniki badań laboratoryjnych zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego; 17. udokumentowana nieskuteczność wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anti-VEGF oraz leków anti-EGFR lub brak możliwości zastosowania wymienionych powyżej metod.		

Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie triflurydyną/typiracylem kontynuuje się do czasu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie.

Kryteria zakończenia udziału w programie

- wystąpienie objawów nadwrażliwości na triflurydynę/typiracyl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- progresja choroby;
- wystąpienie niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności;
- stan sprawności według WHO 3-4.

VII. Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej

Z dniem 1 kwietnia 2018 roku do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Kwalifikacja, o której mowa w pkt. 1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach progra-

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

mu chemioterapii niestandardowej.

Pacjenci, o których mowa w pkt. 1 nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji, innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu.

Pacjenci, o których mowa w pkt. 1 kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem.

10.5 Proponowane zmiany w aktualnie obowiązującym programie lekowym

Tabela 32.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO ŚWIADCZENIOBIORCY	ŚWIADCZENIOBIORCY
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO ŚWIADCZENIOBIORCY	ŚWIADCZENIOBIORCY
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

10.6 Wkład autorów w opracowanie dokumentu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Piśmiennictwo

- AHS 2018** Alberta Health Services. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE GI-003. Version 10. METASTATIC COLORECTAL CANCER. Effective Date: February, 2018
Dostępne online pod adresem: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi003-colorectal-metastatic.pdf>
Data ostatniego dostępu: 17.02.2020 r.
- AOTMiT 102/2017** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 102/2017 z dnia 16 października 2017 roku w sprawie oceny leku Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) kod EAN: 5901571320618, w ramach programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 - C20)”.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
Data ostatniego dostępu: 21.10.2019
- AOTMiT 61/2017** Rekomendacja nr 61/2017 z dnia 19 października 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 60 tabl.; Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 60 tabl.; Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 20 mg + 8,19 mg, 20 tabl.; Lonsurf (triflurydyna/typiracyl), tabletki powlekane, 15 mg + 6,14 mg, 20 tabl. w ramach programu lekowego „Triflurydyna/typiracyl w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (ICD 10 C 18 - C 20)”.
- AOTMiT Avastin AWA 2014** Wniosek o objęcie refundacją leku Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4351-38/2014. Data ukończenia: 30 stycznia 2015.
- AOTMiT Avastin AWA 2017** Wnioski o objęcie refundacją leków Avastin (bewacyzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.10.2017. Data ukończenia: 04.01.2018 r.
- AOTMiT OP 7/2018** Opinia Prezesa AOTMiT nr 7/2018 z dnia 16 marca 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Stivarga (regorafenib) tabletki powlekane á 40 mg we wskazaniu rak jelita grubego (ICD10: C18.6) w stadium rozsiewu, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
- AOTMiT ORP 129/2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opinia rady Przejrzystości nr 129/2019 z dnia 13 maja 2019 roku w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian zapisów w dotychczasowym opisie programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”. Dostęp on-line pod adresem: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/090/ORP/u_18_167_190513_o_1_29_rak_jelita_grubego_zmiany_w_pl_31s_zacz.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.02.2020 r.
- AOTMiT ORP 399/2017** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opinia Rady Przejrzystości nr 399/2017 z dnia 11 grudnia 2017 roku w sprawie substancji czynnej cetuximabum we wskazaniach pozarejestracyjnych: w programie lekowym „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20), jako dodatkowy schemat dawkowania, we wskazaniu: brak dawki początkowej, lek podawany co 2 tygodnie w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała. Dostęp on-line pod adresem: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5243-173-2017-zlc>
Data ostatniego dostępu: 18.02.2020 r.

AOTMiT ORP 42/2018	Opinia Rady Przejrzystości nr 42/2018 z dnia 15 marca 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: rak jelita grubego (ICD10: C18.6) w stadium rozsiewu.
AOTMiT ORP 71/2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 71/2016 z dnia 7 marca 2016 roku w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”.
AOTMiT RP 10/2105	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 10/2015 z dnia 9 lutego 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Avastin, bewacyzumab, 100 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 4 ml, Avastin, bewacyzumab, 400 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiolka a 16 ml, w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”.
AOTMiT RP 11/2018	Rekomendacja nr 11/2018 z dnia 18 stycznia 2018r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 16 ml; Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”.
AOTMiT RP 140/2014	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 140/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka a 5 ml, Vectibix, panitumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-20)” .
AOTMiT RP 160/2014	Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 160/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r. sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml, Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiolka a 100 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18 – C20)”.
AOTMiT RP 62/2017	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 62/2017 z dnia 20 października 2017r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, Vectibix (panitumumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”.
AOTMiT RP 89/2019	Rekomendacja nr 89/2019 z dnia 17 października 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Vectibix (panitumumab) we wskazaniu: "Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”.
AOTMiT SRP 106/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 106/2017 z dnia 16 października 2017 roku w sprawie oceny leku Vectibix (panitumumabum) kod EAN: 5909990646531, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”.
AOTMiT SRP 12/2018	Stanowisko Rady Przejrzystości AOTMiT nr 12/2018 z dnia 15 stycznia 2018 r. w sprawie oceny leku Avastin (bewacyzumab), w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”.
AOTMiT SRP 164/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 164/2014 z dnia 2 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Vectibix (panitumumab) (kod EAN: 5909990646531) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20)”.

- AOTMiT SRP 196/2014** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 196/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Erbitux (cetuksymab).
- AOTMiT Vectibix AWA 2014** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Vectibix (panitumumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-20)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4351-7/2014. Data ukończenia: 22 maja 2014 r.
- AOTMiT Vectibix AWA 2017** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Vectibix (panitizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.30.2017. Data ukończenia: 6 październik 2017 r.
- AOTMiT Vectibix AWA 2019** Wniosek o objęcie refundacją leku Vectibix (panitumumab) we wskazaniu: "Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)". Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.39.2019. Data ukończenia: 3 października 2019 r.
- AOTM-OT-0289** Erbitux® (cetuksymab) w leczeniu uogólnionego raka jelita grubego Ocena świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-0289. Warszawa, maj 2010.
- AWMSG 2016** All Wales Medicines Strategy Group. Cetuximab (Erbitux®). Reference No. 2407. Publication date: 05/01/2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2407>
Data ostatniego dostępu: 17.02.2020 r.
- Battaglin 2019** Battaglin F, Puccini A, Ahcene Djaballah S, Lenz HJ. The impact of panitumumab treatment on survival and quality of life in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Cancer Manag Res.* 2019;11:5911-5924.
- BIA Vectibix 2017** HTA Consulting. Panitumumab (Vectibix®) w I linii leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego u których nie stwierdzono mutacji w genach KRAS i NRAS oraz w genie BRAF. Analiza wpływu na budżet. Kraków, czerwiec 2017 r.
- CADTH 2014** CADTH. Erbitux for Metastatic Colorectal Cancer – Details. pCODR 10031.
Dostępne online pod adresem: <https://www.cadth.ca/erbitux-metastatic-colorectal-cancer-details>
Data ostatniego dostępu: 17.02.2020 r.
- Chen 2018** Chen D, Li L, Zhang X, Gao G, Shen L, Hu J, Yang M, Liu B, Qian X. FOLFOX plus anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody (mAb) is an effective first-line treatment for patients with RAS-wild left-sided metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(10):e0097.
- ChPL Erbitux 2020** Charakterystyk Produktu Leczniczego Erbitux. 06/01/2020 Erbitux - EMEA/H/C/000558 - N/0087 z dnia 30.01.2020 r.
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erbitux>
Data ostatniego dostępu 18.02.2020 r.
- ChPL Vectibix 2020** Charakterystyk Produktu Leczniczego Vectibix.
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vectibix>
Data ostatniego dostępu 17.02.2020 r.
- DGL 100/2019** Zarządzenie nr 100/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 sierpnia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

- Douillard 2010** Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon J-L, Rother M, Oliner KS, Wolf M, Gansert J. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4697–4705.
- Douillard 2013** Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocakova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Smakal M, Canon JL, Rother M, Williams R, Rong A, Wiezorek J, Sidhu R, Patterson SD. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 369;11, September 12, 2013.
- EMA 2017** European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 22 September 2017 EMA/CHMP/205/95 Rev.5 Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-anticancer-medicinal-products-man>
Data ostatniego dostępu: 17.02.2020 r.
- ESMO 2010** Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A, ESMO Guidelines Working Group. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v93–97
- ESMO 2016** 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, Zaanen A, Arnold D. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1386-422.
- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. December 2018. Dostępne online na stronie: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>
Data ostatniego dostępu: 17.02.2020 r.
- Go 2011** Go PH, Klaassen Z, Meadows MC, Chamberlain RS. Gastrointestinal cancer and brain metastasis: a rare and ominous sign. *Cancer.* 2011;117(16):3630–3640.
- HAS 2015** Commission de la Transparence. Avis 2 decembre 2015. Erbitux.
Dostępne online na stronie: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14100_ERBITUX_PIC_REEV_Avis3_CT14100.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.02.2020 r.
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017. Dostęp online pod adresem: <https://training.cochrane.org/handbook>
- Insua 2017** Insua YV, Cámara J, Vázquez EB, Fernández A, Rivera FV, Silva MJVV, Barbazán J, Muínelo-Romay L, Folgar SC, Abalo A, López-López R, Abal M, Alonso-Alconada L. Predicting Outcome and Therapy Response in mCRC Patients Using an Indirect Method for CTCs Detection by a Multigene Expression Panel: A Multicentric Prospective Validation Study. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6). pii: E1265.

- Kafatos 2017** Kafatos G, Niepel D, Lowe K, et al. RAS mutation prevalence among patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of real-world data. *Biomark Med.* 2017;11(9):751–760.
- Ko 2019** Ko YJ, MD, Abdelsalam M, Kavan P, Lim H, Tang PA, Vincent M, Wong R, Kish M, Gill S. What is a clinically meaningful survival benefit in refractory metastatic colorectal cancer? *Curr Oncol.* 2019; 26(2): e255–e259.
- KRN 2019** Krajowy Rejestr Nowotworów.
Dostępne online na stronie: <http://onkologia.org.pl/raporty/>
Data ostatniego dostępu: 17.02.2020 r.
- Krzemieniecki 2009** Krzemieniecki K, Deptała A, Drosik K, Litwiniuk M, Rogowski W. Propozycja określenia subpopulację chorych na raka jelita grubego, u których rekomenduje się zastosowanie bewacyzumabu. Stanowisko Grupy Doradczej Ekspertów w zakresie onkologii klinicznej przy Roche Polska Sp. z o.o. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2009;(5)1, 16–19.
- Lopez Lopez 2011** Lopez Lopez C, Novas Vidal P, Gutierrez Sanz L. Panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC)? Single center experience. *European Journal of Cancer.* 2011; 47(Suppl.1): S429.
- Ługowska 2012** Ługowska I, Szkultecka-Dębek M, Sozańska-Solak A, Ziobro M, Wysocki PJ, Barszcz E, Jakubczyk M, Niewada M, Rutkowski P. Stage III/IV melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. *JHPOR* 2012, 2, 41-47
- Maravic 2019** Maravic Z, Rawicka IM, Lemmens L, Benedict A, Rakonczai P, Komlos K. Quality of Life (QoL) in Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) in the Real World: Final Results of a European Survey. *Annals of Oncology* 2019; 30(5): v198-v252. 10.1093/annonc/mdz246. Dostęp on-line pod adresem: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2019-congress/Quality-of-Life-QoL-in-Metastatic-Colorectal-Cancer-mCRC-in-the-Real-World-Final-Results-of-a-European-Survey>
Data ostatniego dostępu: 19.02.2020 r.
- Mirczak 2012** Mirczak A, Tobiasz-Adamczyk B, Brzyski P, Kulig J, Nowak W. Porównanie jakości życia pacjentów w wieku co najmniej 65 lat oraz grupy chorych poniżej 64. roku życia po operacyjnym leczeniu raka jelita grubego. *Gerontol. Pol.* 2012; 20(1): 28–37.
- MZ 02/04/2012** 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 spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 18/02/2020** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.
- NCCN 2.2020** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. Version 2.2020 –March 2019.
- NICE 2017** National Institute for Health and Care Excellence. Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer. Technology appraisal guidance. 29 March 2017
- NICE 2019** NICE Pathways. Managing advanced and metastatic colorectal cancer.
Dostępne online na stronie: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/colorectal-cancer#path=view%3A/pathways/colorectal-cancer/managing-advanced-and-metastatic-colorectal-cancer.xml&content=view-index>
Data ostatniego dostępu: 17.02.2020 r.

- PBAC 2010** Cetuximab, solution for IV infusion, 100 mg in 20 mL, 100 mg in 50 mL and 500 mg in 100 mL, Erbitux® - March 2010.
Dostępne online na stronie: http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-03/CETUXIMAB_Mar_2010.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.02.2020 r.
- PBAC 2013** PBAC Meeting Agenda. November 2013.
Dostępne online na stronie: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/agenda/11-2013>
Data ostatniego dostępu: 17.02.2020 r.
- PBAC 2014** CETUXIMAB solution for intravenous (IV) infusion; 100 mg in 20 mL & 500 mg in 100 mL; Erbitux®; Merck Serono Pty Ltd – November 2014
Dostępne online na stronie: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-07/pbac-psd-Cetuximab-july10>
Data ostatniego dostępu: 17.02.2020 r.
- Potemski 2015** Potemski P, Polkowski W, Bujko K, Didkowska J, Guzel Z, Herman R, Łacko A, Olszewski W, Pałucki J, Reguła J. Nowotory układu pokarmowego (aktualizacja na dzień 02.12.2015).
Dostępne online na stronie: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf
Data ostatniego dostępu: 17.02.2020 r.
- POTEST 2012** ERBITUX mCRC 2012 POTEST study 2012 Poland. Materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny.
- PTAC 2018** Record of the Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee Meeting. Held on 9 & 10 August 2018.
Dostępne online na stronie: <https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2018-08.pdf>
Data ostatniego dostępu: 17.02.2020 r.
- Qin 2018** Qin S, Li J, Wang L, Xu J, Cheng Y, Bai Y, Li W, Xu N, Lin LZ, Wu Q, Li Y, Yang J, Pan H, Ouyang X, Qiu W, Wu K, Xiong J, Dai G, Liang H, Hu C, Zhang J, Tao M, Yao Q, Wang J, Chen J, Eggleston SP, Liu T. Efficacy and Tolerability of First-Line Cetuximab Plus Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin (FOLFOX-4) Versus FOLFOX-4 in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Open-Label, Randomized, Phase III TAILOR Trial. *J Clin Oncol.* 2018 Oct 20;36(30):3031-3039.
- Reguła 2019** Reguła J, Wyrwicz L, Bartnik W. Rak jelita grubego. W: Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2019, 1067-1071.
- SEOM 2019** Gómez-España MA, Gallego J, González-Flores E, Maurel J, Páez D, Sastre J, Aparicio J, Benavides M, Feliu J, Vera R. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019;21(1):46-54.
- SMC 2009** Scottish Medicines Consortium. Cetuximab (Erbitux). SMC ID: 543/09. Date advice published: 14 April 2009.
Dostępne online na stronie: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cetuximab-erbitux-fullsubmission-54309/>
Data ostatniego dostępu: 17.02.2020 r.
- SMC 2010** Scottish Medicines Consortium. Cetuximab (Erbitux). SMC ID: 543/09. Date advice published: 08 February 2010.
Dostępne online na stronie: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines->

advice/cetuximab-erbitux-resubmission-54309/

Data ostatniego dostępu: 17.02.2020 r.

- Tappenden 2007** Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Health Technol Assess.* 2007 Mar;11(12):1-128, iii-iv.
- Tournigand 2004** Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004;22(2):229-37.
- Ustawa 2011** 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. Dostęp on-line pod adresem: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696>
Data ostatniego dostępu: 18.02.2020 r.
- Van Cutsem 2012** Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausova J, Macarulla T, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko V, Ferry D, McKendrick J, Polikoff J, Tellier A, Castan R, Allegra C. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30(28):3499-3506.
- Wyrwicz 2017** Wyrwicz L, Gryglewicz J, Chrostowski S, Domańska-Sadynica M, Ambroziewicz B. Sytuacja pacjenta z nowotworem jelita grubego w Polsce. Propozycje zmian. Warszawa, kwiecień 2017.
Dostępne online pod adresem: <https://pkopo.pl/userfiles/file/Raportrakjelita2017light.pdf>
Data ostatniego dostępu: 30.10.2019
- ZUS 2019** Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Portal Statystyczny.
Dostępne online pod adresem: <https://psz.zus.pl/kategorie/inne>
Data ostatniego dostępu: 08.11.2019