

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



NIWOLUMAB (OPDIVO®) I IPILIMUMAB (YERVOY®) W LECZENIU ZAAWANSOWANEGO RAKA JELITA GRUBEGO

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 6 grudnia 2021 roku

[REDACTED]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o. o.

Al. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

[REDACTED]

7.5. Irynotekan.....	58
7.6. Oksaliplatyna.....	60
7.7. Kapecytabina.....	62
7.8. Bewacyzumab.....	65
7.9. Aflibercept.....	67
7.10. Cetuksymab.....	68
7.11. Panitumumab.....	70
7.12. Triflurydyna/typiracyl.....	71
8. BIBLIOGRAFIA.....	74
9. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW.....	78
ANEKS A. MATERIAŁY DODATKOWE.....	80
A.1. Klasyfikacja TNM.....	80
A.2. Dawkowanie chemioterapii.....	81
A.3. Refundacja w Polsce.....	81

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
AHS	Kanadyjska agencja rządowa (<i>Alberta Health Services</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>American Society of Clinical Oncology</i>)
ASR	Współczynnik standaryzowany wiekiem (<i>Age-standardized ratio</i>)
CADTH	Szkocka agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete response</i>)
CRC	Rak jelita grubego (<i>Colorectal cancer</i>)
CTCAE	Kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (<i>Common terminology criteria for adverse events</i>)
CTH	Chemioterapia
CTLA-4	Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (<i>Cytotoxic T cell antigen 4</i>)
dMMR	Zaburzenia mecahnizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (<i>Mismatch repair deficient</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (<i>Deoxyribonucleic acid</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (<i>Duration of resoponse</i>)
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (<i>Epidermal growth factor receptor</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (<i>European Society of Medical Oncology</i>)

FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Agency</i>)
HAS	Francuska Agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IPI	Ipilimumab
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
m.c.	Masa ciała
mCRC	Uogólniony/przerzutowy rak jelita grubego (<i>Metastatic colorectal cancer</i>)
MSI-H	Wysoka niestabilność mikrosatelitarna (<i>Microsatellite instability-high</i>)
MSS	Stabilność mikrosatelitarna (<i>Microsatellite stability</i>)
NCCN	Amerykański panel ekspertów onkologicznych (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NIV	Niwolumab (<i>Nivolumab</i>)
ORR	Obiektywna/ogólna odpowiedź na leczenie (<i>objectibe/overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
p.c.	Powierzchnia ciała
PD	Progresja choroby (<i>Progression of disease</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed death receptor 1</i>)

PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (<i>Programmed death receptor ligand 1</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-free survival</i>)
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (<i>Partial response</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RECIST	Radiologiczne kryteria odpowiedzi na leczenie schorzeń nowotworowych (<i>Response evaluation criteria in solid tumors</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SD	Choroba stabilna (<i>Stable disease</i>)
SEER	Amerykański program ds. epidemiologii nowotworów (<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>)
SMC	Szkocka Agencja HTA (<i>Scittish Medicine Consortium</i>)
TNM	Klasyfikacja zaawansowania nowotworu (<i>Tumor-node-metastasis</i>)
TTR	Czas do odpowiedzi na leczenie (<i>Time to response</i>)
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (<i>Vascular endothelial growth factor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie nivolumabu (Opdivo®, NIV) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®, IPI) w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego (CRC, *colorectal cancer*) u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR, *mismatch repair deficient*) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H, *microsatellite instability-high*), po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej o fluoropirymidynę, którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
1. aktualne standardy postępowania we wskazaniu CRC (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
2. opcje terapeutyczne dostępne w Polsce,
3. aktualny status rejestracyjny i refundacyjny poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania terapii złożonej z NIV + IPI wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać terapię złożoną z NIV + IPI w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Rak jelita grubego znajduje się w pierwszej trójce najczęściej występujących nowotworów złośliwych i przyczyn zgonów z powodu nowotworów w Polsce i na świecie [1, 2]. U około 20–25% pacjentów choroba rozpoznawana jest w postaci przerzutowej (stadium IV), a u około 50% spośród chorych zdiagnozowanych na wcześniejszych stadiach, nowotwór ten ulega progresji do choroby uogólnionej, tj. z przerzutami odległymi [3]. Rokowanie pacjentów z chorobą przerzutową jest bardzo niekorzystne – 5 letnie wskaźniki przeżycia nie przekraczają zwykle 15% [4, 5].

U około 4–5% pacjentów z przerzutowym CRC może wystąpić tzw. zjawisko niestabilności mikrosatelitarnej (MSI, *microsatellite instability*), spowodowane nieprawidłowym funkcjonowaniem kompleksu białek uczestniczących w naprawie DNA (dMMR, *mismatch repair deficient*), które związane jest z gorszym rokowaniem i wyższym ryzykiem zgonu niż u chorych nieposiadających ww. zaburzeń molekularnych. Dostępne dane literaturowe wskazują, że mediana przeżycia pacjentów z dMMR/MSI-H nie przekracza zwykle 16 miesięcy u chorych poddanych standardowemu leczeniu [6].

Obecnie podstawowym sposobem postępowania terapeutycznego u pacjentów z przerzutowym CRC jest chemioterapia paliatywna z wykorzystaniem fluoropirymidyny w różnych schematach i w skojarzeniu lub bez z irynotekaniem i/lub oksaliplatyną. W zależności od obecności lub braku specyficznych mutacji w genach *RAS* i *BRAF*, chemioterapia ta może być uzupełniona przez inne leki, w tym skierowane przeciwko receptorowi czynnika wzrostu naskórka lub czynniki wzrostu śródbłónki naczyniowego [7, 8]. Należy jednak zauważyć, iż wszystkie obecnie dostępne w Polsce terapie są nieodpowiednie dla pacjentów z mCRC z dMMR/MSI-H. Jak wskazują bowiem badania, skrócone przeżycie tej grupy chorych wynika z oporności na klasyczną chemioterapię, a obecność ww. zaburzeń jest czynnikiem predysponującym pacjentów do zastosowania immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów punktu kontrolnego (*checkpoint inhibitors*), takich jak niwolumab, czy ipilimumab [9]. Mimo, iż terapie te są zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej, żadna z ww. substancji nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce [10], a zatem wnioskowana populacja pozostaje w stanie niezaspokojonej potrzeby terapeutycznej (*therapeutic unmet need*).

Odpowiedzią na ww. potrzebę może być refundacja immunoterapii złożonej z niwolumabu (Opdivo®) i ipilimumabu (Yervoy®), która w czerwcu 2021 r. uzyskała rejestrację na terenie Unii Europejskiej w leczeniu raka jelita grubego u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H), po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej o fluoropirymidynę [11, 12].

Podstawą rozszerzenia dotychczasowych wskazań preparatów Opdivo® i Yervoy® były wyniki badania klinicznego fazy II (CheckMate 142), w ramach którego po zastosowaniu wnioskowanej terapii skojarzonej u pacjentów z mCRC z dMMR/MSI-H odnotowano wysokie odsetki odpowiedzi na leczenie (ok. 60%), a w ponad 4-letnim okresie obserwacji mediany przeżycia całkowitego i wolnego od progresji nie zostały osiągnięte [13, 14].

Warto również zauważyć, że amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Agency*) dokonała przyspieszonej rejestracji (*accelarated approval*) niwolumabu z ipilimumabem u chorych na mCRC z dMMR/MSI-H już w 2018 r., przyznając jej status terapii przełomowej (*breakthrough therapy*) [15]. Status ten oznacza, że niwolumab z ipilimumabem cechuje się znacznymi korzyściami klinicznymi w stosunku do istniejących opcji terapeutycznych, dedykowanych poważnym lub zagrażającym życiu schorzeniom, pomimo niepewności związanej z dostępnością jedynie wstępnych danych klinicznych.

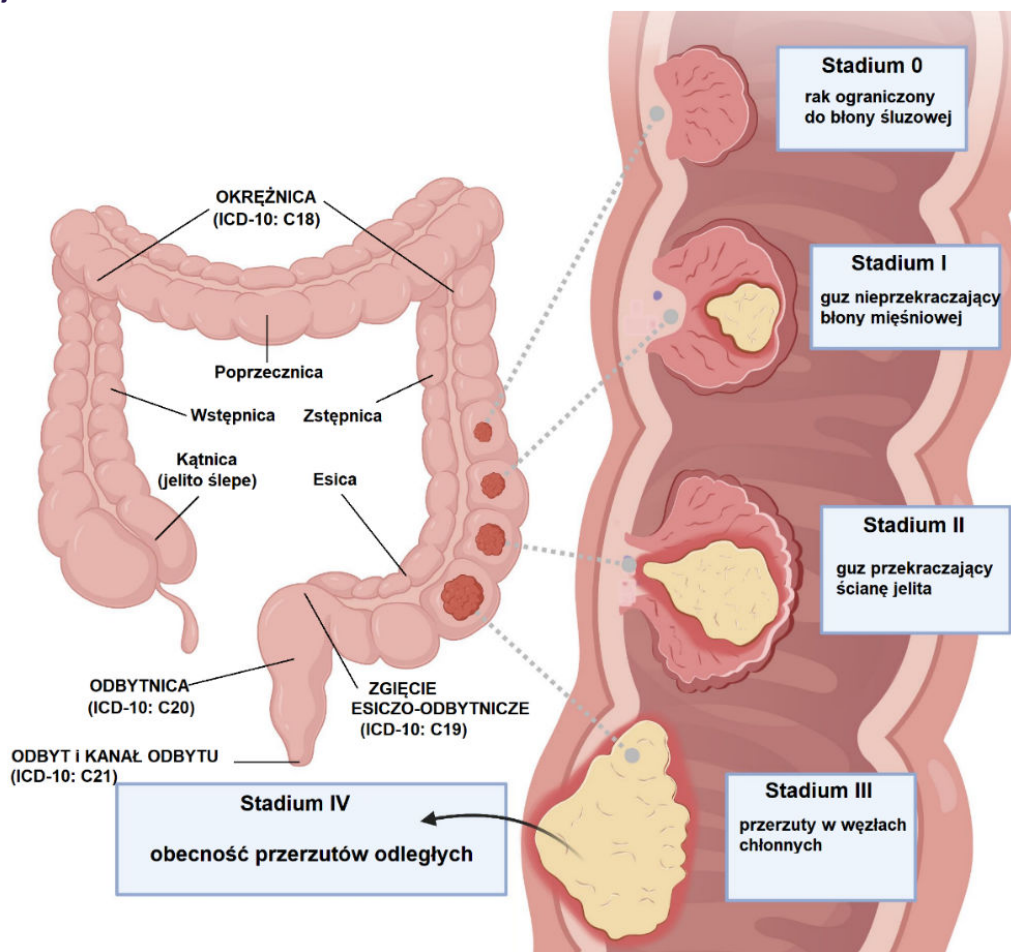
Mając na uwadze powyższe, objęcie refundacją niwolumabu z ipilimumabem zapewni pacjentom dostęp do innowacyjnej i skutecznej opcji terapeutycznej, zalecanej przez wytyczne praktyki klinicznej, przyczyniając się do poprawy rokowania pacjentów z mCRC z dMMR/MSI-H.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja

Rak jelita grubego (CRC, *colorectal cancer*) to nowotwór złośliwy zlokalizowany w obrębie jelita ślepego i okrężnicy (ICD-10: **C18**), zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: **C19**) lub odbytnicy (ICD-10: **C20**) (Rysunek 1) [16, 17]. Pod względem lokalizacji anatomicznej do nowotworów jelita grubego zwykle wliczane są również raki odbytu i kanału odbytu (ICD-10: C21), przy czym różnią się one znacząco od raków okrężnicy i odbytnicy swoją histogenezą, przebiegiem klinicznym, sposobem postępowania terapeutycznego oraz rokowaniem i traktowane są jako odrębna jednostka chorobowa [17]. W związku z powyższym na potrzeby niniejszego raportu HTA, o ile nie zaznaczono inaczej, rak jelita grubego będzie rozumiany jako rozpoznania opisywane kodami ICD-10: C18–C20. U około 20–25% pacjentów CRC diagnozowany jest w stadium uogólnionym, z przerzutami odległymi (mCRC, *metastatic colorectal cancer*), natomiast u około 50% chorych z rozpoznaniem postawionym na wcześniejszych stadiach, nowotwór ten ulega progresji do choroby uogólnionej [3].

Rysunek 1.
Lokalizacja i stadia zaawansowania CRC

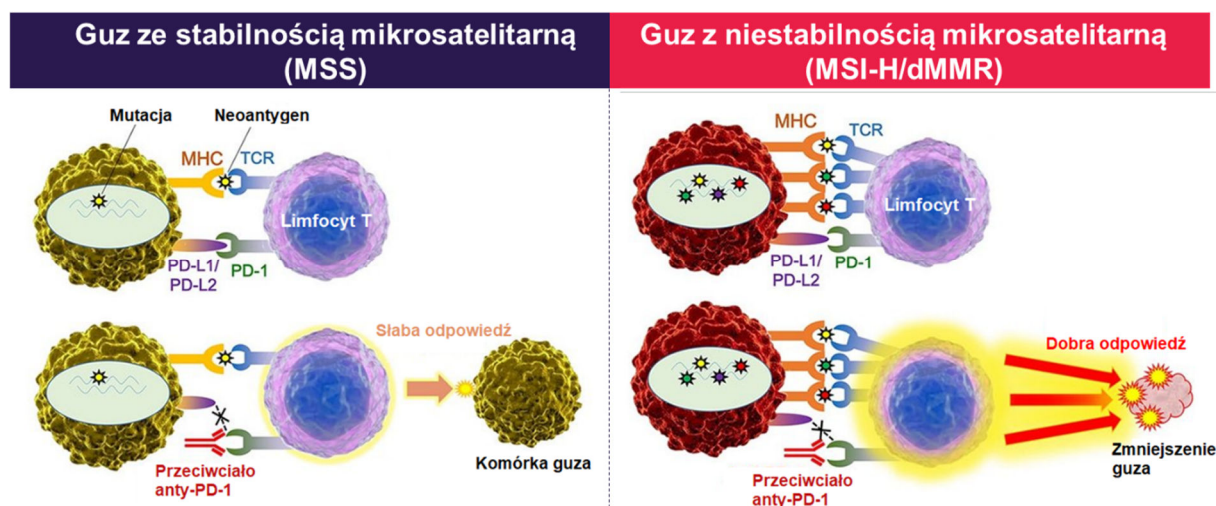


Źródło grafiki: [16]

W przebiegu CRC może wystąpić zjawisko tzw. **niestabilności mikrosatelitarnej** (MSI, *microsatellite instability*), spowodowane **zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA** (dMMR, *mismatch repair deficient*), którego konsekwencją jest brak możliwości usuwania mutacji punktowych powstałych podczas replikacji DNA przed podziałem komórki. Efektem zaburzeń naprawy DNA jest znaczący wzrost liczby mutacji w genomie komórki, nawet o 100–700 razy względem komórek z prawidłowo działającym kompleksem białek naprawczych [18].

Mutacje te najczęściej zlokalizowane są w krótkich, tandemowych sekwencjach repetytywnych (tzw. mikrosatelity), a ich obecność prowadzi do syntezy związanych z mutacją neoantygenów. Neoantygeny prezentowane są na powierzchni komórki przez główny układ zgodności tkankowej (MHC, *major histocompatibility complex*), co przyciąga cytotoksyczne limfocyty T do mikrośrodowiska guza [9]. W konsekwencji **guzy z obecnością dMMR/MSI-H znacznie lepiej odpowiadają na immunoterapię z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych** (*checkpoint inhibitor*), pobudzających działanie limfocytów T, takich jak np. niwolumab i ipilimumab, niż na klasyczną chemioterapię (Rysunek 2) [9].

Rysunek 2. Odpowiedź na immunoterapię z wykorzystaniem inhibitorów punktu kontrolnych (np. niwolumab, ipilimumab) w zależności od stanu stabilności mikrosatelitarnej



Źródło grafiki: [9]

MHC – główny układ zgodności tkankowej (*major histocompatibility complex*); MSS – stabilność mikrosatelitarna (*microsatellite stability*); PD-1 – receptor programowanej śmierci 1 (*programmed death receptor 1*); PD-L1/PD-L2 – ligand 1/2 receptora PD-1; TCR – receptor limfocyty T (*T-cell receptor*)

2.2. Epidemiologia

Brak jest szczegółowych danych nt. współczynników epidemiologicznych dla wnioskowanej populacji w Polsce i na świecie. W związku z powyższym w poniższych podrozdziałach zaprezentowano najlepsze dostępne dane dotyczące wskaźników rozpowszechnienia, zapadalności i umieralności z powodu CRC oraz rozpowszechnienia dMMR/MSI-H wśród pacjentów z CRC.

2.2.1. Dane światowe

CHOROBOWOŚĆ

Dane epidemiologiczne zebrane w ramach inicjatywy GLOBOCAN 2020 wskazują, że CRC jest drugim najczęściej diagnozowanym po raku piersi nowotworem na świecie i trzecim w Europie. W 2020 r. 5-letnie rozpowszechnienie CRC wynosiło ponad 5 mln przypadków, z czego ponad 1,5 mln rozpoznano w Europie¹ (Tabela 1) [1, 19]. Z kolei według danych pochodzących z amerykańskiego rejestru SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Result Program*) w 2018 r. w USA żyło prawie 1,4 mln osób z CRC, co stanowiło 0,4% amerykańskiej populacji [4].

Tabela 1.
Rozpowszechnienie nowotworów jelita grubego świecie na podstawie danych GLOBOCAN 2020 [1, 19]

Lokalizacja nowotworu	ICD-10	Rozpowszechnienie					
		1-roczone		3-letnie		5-letnie	
		Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.
Świat							
Okrężnica	C18	851 867	10,9	2 112 386	27,1	3 045 225	39,1
Odbytnica	C19-20	560 987	7,2	1 424 848	18,3	2 066 732	26,5
Jelito grube	C18-21	1 451 431	18,6	3 634 853	46,6	5 253 335	67,4
Europa							
Okrężnica	C18	256 745	34,3	640 989	85,6	930 478	124,3
Odbytnica	C19-20	150 611	20,1	385 599	51,5	564 864	75,4
Jelito grube	C18-21	418 352	55,9	1 054 559	140,8	1 536 168	205,1

ZAPADALNOŚĆ

Zgodnie z danymi GLOBOCAN, w 2020 r. na świecie rozpoznano prawie 2 mln nowych przypadków CRC, a światowy standaryzowany wiekiem współczynnik (ASR, *age-standardized ratio*) zapadalności wynosił 19,5 na 100 tys., uwzględniając w tym pacjentów z nowotworami odbytu (ICD-10: C21). W Europie w 2020 r. rozpoznano natomiast ponad 0,5 mln nowych przypadków CRC, a ASR zapadalności były znacznie wyższe w porównaniu do światowych i wynosiły 30,4 na 100 tys. dla CRC ogółem. Liczba odnotowanych nowych zachorowań oraz ASR zapadalności były znacząco wyższe wśród mężczyzn niż kobiet (Tabela 2) [1, 19].

Dane SEER dla USA wskazują natomiast, że CRC w szczególności dotyczy osób w podeszłym wieku, z medianą wieku w momencie diagnozy wynoszącą 67 lat. U większości pacjentów choroba rozpoznawana jest w stadium ograniczonym miejscowo (73%), natomiast przerzuty odległe

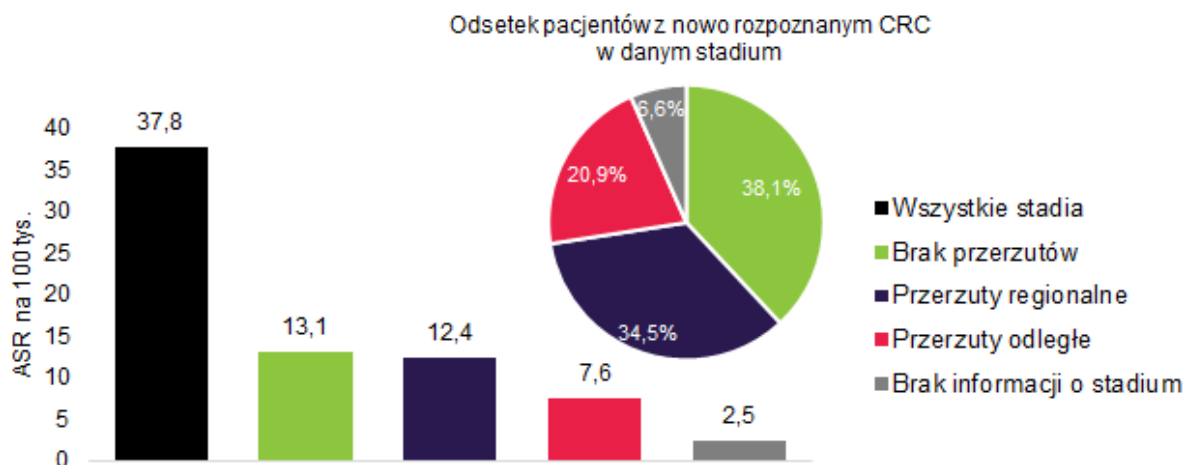
¹ W bazie GLOBOCAN do raka jelita grubego wliczano również nowotwory odbytu (ICD-10: C21), przy czym odsetek pacjentów chorujących na ten nowotwór był marginalny (5-letnie światowe rozpowszechnienie: 141 378 przypadków, co stanowi ok. 2,7% wszystkich rozpoznanych raka jelita grubego opisywanych kodami ICD-10: C18-21).

odnotowywane są u ok. 21% (Wykres 1) [4, 5]. Jak wskazują jednak dane literaturowe, pomimo iż mCRC pierwotnie występuje u zaledwie 20–25% pacjentów, u około połowy chorych z rozpoznaniem postawionym na wcześniejszych stadiach, nowotwór ulega progresji do postaci uogólnionej [2].

Tabela 2.
Zapadalność na nowotwory jelita grubego na świecie podstawie danych GLOBOCAN 2020 [1, 19]

Lokalizacja nowotworu	ICD-10	Zapadalność					
		Kobiety		Mężczyźni		Ogółem	
		Liczba przypadków	ASR na 100 tys.	Liczba przypadków	ASR na 100 tys.	Liczba przypadków	ASR na 100 tys.
Świat							
Okrężnica	C18	547 619	10,0	600 896	13,1	1 148 515	11,4
Odbytnica	C19-20	288 852	5,6	443 358	9,8	732 210	7,6
Jelito grube	C18-21	865 630	16,2	1 065 960	23,4	1 931 590	19,5
Europa							
Okrężnica	C18	156 437	15,5	168 898	22,2	325 335	18,4
Odbytnica	C19-20	73 220	8,0	108 489	15,1	181 709	11,2
Jelito grube	C18-21	238 106	24,6	281 714	37,9	519 820	30,4

Wykres 1.
Zapadalność na CRC w zależności od obecności przerzutów w momencie diagnozy na podstawie danych SEER z lat 2014-2018 [4, 5]



UMIERALNOŚĆ

Według danych GLOBOCAN w 2020 r. na świecie z powodu CRC zmarło ponad 0,9 mln osób, w tym ponad 240 tys. osób w Europie. Światowy ASR umieralności z powodu CRC wynosił 9,0 na 100 tys., natomiast w Europie – 12,3 na 100 tys. Wyższe wskaźniki umieralności odnotowywano również u mężczyzn niż u kobiet (Tabela 3) [1, 19].

W oparciu o dane SEER, w 2021 r. spodziewanych jest blisko 53 tys. zgonów z powodu CRC, co stanowi prawie 9% wszystkich zgonów z powodu nowotworów. Mediana wieku w momencie zgonu wg danych SEER wynosi 72 lata [4, 5].

Tabela 3.
Umieralność na nowotwory jelita grubego na świecie podstawie danych GLOBOCAN 2020 [1, 19]

Lokalizacja nowotworu	ICD-10	Umieralność					
		Kobiety		Mężczyźni		Ogółem	
		Liczba przypadków	ASR na 100 tys.	Liczba przypadków	ASR na 100 tys.	Liczba przypadków	ASR na 100 tys.
Świat							
Okreźnica	C18	274 741	4,6	302 117	6,4	576 858	5,4
Odbytnica	C19-20	134 918	2,4	204 104	4,4	339 022	3,3
Jelito grube	C18-21	419 536	7,2	515 637	11,0	935 173	9,0
Europa							
Okreźnica	C18	76 362	6,2	82 362	9,8	158 724	7,7
Odbytnica	C19-20	34 150	3,1	47 923	6,1	82 073	4,4
Jelito grube	C18-21	112 939	9,5	131 885	16,1	244 824	12,3

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA MSI-H/dMMR

Przeprowadzona w ostatnich latach meta-analiza wykazała, że rozpowszechnienie MSI-H u chorych z CRC wynosi około 13% [95%CI: 10–16%], natomiast dMMR – około 10% [95%CI: 5–15%]. U pacjentów w stadium choroby rozsiaanej rozpowszechnienie dMMR/MSI-H jest znacznie niższe i jest szacowane na około 5% [95%CI: 1–10%] [20, 21].

2.2.2. Dane polskie

CHOROBOWOŚĆ

Według danych GLOBOCAN, 5-letnie rozpowszechnienie CRC w Polsce w 2020 r. wynosiło prawie 76 tys. przypadków, uwzględniając w tym nowotwory odbytu (ICD-0: C21), natomiast raka okrężnicy i raka odbytnicy odnotowano odpowiednio u prawie 40 tys. i 35 tys. chorych (Tabela 4) [1, 22]. Z kolei wg Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) 5-letnią i 10-letnią chorobowość nowotworów jelita grubego w 2018 r. w Polsce wynosiła ponad 67 tys. i 75 tys. (Tabela 5) [2].

Tabela 4.
Rozpowszechnienie nowotworów jelita grubego w Polsce na podstawie danych GLOBOCAN 2020 [1, 22]

Lokalizacja nowotworu	ICD-10	Rozpowszechnienie					
		1-roczone		3-letnie		5-letnie	
		Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.
Okreźnica	C18	11 012	29,1	27 397	72,4	39 603	104,6

Lokalizacja nowotworu	ICD-10	Rozpowszechnienie					
		1-roczone		3-letnie		5-letnie	
		Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.	Liczba przypadków	Proporcja na 100 tys.
Odbytnica	C19-20	9 233	24,4	23 640	62,5	34 605	91,4
Jelito grube	C18-21	20 656	54,6	52 095	137,6	75 756	200,2

Tabela 5. Chorobowość 5-letnia i 10-letnia nowotworów jelita grubego (ICD-10: C18-21) wg danych KRN [2]

Płeć	Chorobowość 5-letnia (2009–2018)	Chorobowość 10-letnia (2009–2018)
Kobiety	30 063	46 113
Mężczyźni	37 469	54 576
Ogółem	67 532	100 689

ZAPADALNOŚĆ

Zgodnie z danymi KRN, w 2018 r. CRC był trzecim najczęściej rozpoznawanym, po raku gruczołu krokowego i płuca, nowotworem złośliwym u mężczyzn oraz drugim po raku piersi – u kobiet. Większość zachorowań na CRC występuje po 50 roku życia, z czego aż 75% przypada na osoby w wieku powyżej 60 lat [23].

Łącznie w 2018 r. rozpoznano blisko 19 tys. przypadków CRC, uwzględniając w tym nowotwory odbytu [2]. Według danych GLOBOCAN, zapadalność na CRC w 2020 r. w Polsce oszacowano na ponad 25 tys. przypadków (Tabela 6) [1, 2, 22]. W kolejnych latach spodziewany jest rosnący trend zapadalności na CRC, z uwagi na starzenie się społeczeństwa [23].

Tabela 6. Zapadalność na nowotwory jelita grubego w Polsce na podstawie danych GLOBOCAN 2020 i KRN 2018 [1, 2, 22]

Lokalizacja nowotworu	ICD-10	Zapadalność					
		Kobiety		Mężczyźni		Ogółem	
		Liczba przypadków	ASR na 100 tys.	Liczba przypadków	ASR na 100 tys.	Liczba przypadków	ASR na 100 tys.
Dane GLOBOCAN 2020							
Okreźnica	C18	6 385	12,7	7 603	21,0	13 988	16,2
Odbytnica	C19-20	4 092	8,6	7 021	20,1	11 113	13,6
Jelito grube	C18-21	10 757	21,9	14 840	41,7	25 597	30,5
Dane KRN 2018							
Okreźnica	C18	5 029	10,6	5 983	17,3	11 012	-
Odbytnica	C19	665	1,6	907	2,7	1 572	-
	C20	2 264	5,1	3 557	10,5	5 821	-
Jelito grube	C18-21	8 145	17,9	10 556	30,8	18 701	-

UMIERALNOŚĆ

Zgodnie z danymi KRN, CRC w 2018 r. stanowiło drugą po raku płuca najczęstszą przyczynę zgonu z powodu nowotworów u mężczyzn oraz trzecią po raku płuca i piersi – u kobiet. Łącznie w 2018 r. w Polsce odnotowano ponad 12 tys. zgonów z powodu CRC, w tym również z powodu raka odbytu [2]. Dane zebrane w ramach inicjatywy GLOBOCAN wskazują natomiast, że liczba zgonów z powodu CRC w 2020 r. w Polsce przekroczyła 15 tys. (Tabela 7) [1, 2, 22]. Należy zauważyć, że umieralność w Polsce z powodu CRC jest znacząco wyższa od europejskiej (por. Tabela 3), co może być wynikiem niedostatecznej profilaktyki pozwalającej na wczesne wykrycie choroby oraz ograniczonego dostępu do skutecznych leków [23, 24].

Tabela 7.
Umieralność na nowotwory jelita grubego w Polsce na podstawie danych GLOBOCAN 2020 i KRN 2018 [1, 2, 22]

Lokalizacja nowotworu	ICD-10	Umieralność					
		Kobiety		Mężczyźni		Ogółem	
		Liczba przypadków	ASR na 100 tys.	Liczba przypadków	ASR na 100 tys.	Liczba przypadków	ASR na 100 tys.
Dane GLOBOCAN 2020							
Okrężnica	C18	4 233	7,3	5 149	13,5	9 382	9,9
Odbytnica	C19-20	2 063	3,7	3 392	9,1	5 455	5,9
Jelito grube	C18-21	6 444	11,3	8 644	22,8	15 088	16,1
Dane KRN 2018							
Okrężnica	C18	3 664	6,6	4 195	11,3	7 859	-
Odbytnica	C19	276	0,5	442	1,2	718	-
	C20	1 371	2,5	2 219	6,2	3 590	-
Jelito grube	C18-21	5 446	9,8	6 988	19,1	12 434	-

2.2.3. Epidemiologia z perspektywy społeczno-ekonomicznej

2.2.3.1. WPLYW CHOROBY NA JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW

Rak jelita grubego należy do grona chorób stanowiących istotny problem z perspektywy zdrowia publicznego, zarówno ze względu na jej szerokie rozpowszechnienie i wysoką śmiertelność, jak również z powodu negatywnego wpływu objawów choroby i działań niepożądanych wskutek leczenia na jakość pozostałego pacjentom życia. Szacuje się bowiem, że CRC w 2019 r. był przyczyną utraty łącznie 23,2 mln straconych lat życia na świecie (YLL, *years of life lost*) oraz 24,3 mln lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (DALY, *disability adjusted life-years*) [25].

W angielskim badaniu Downing 2015, przeprowadzonym na ponad 21 tys. pacjentów z CRC wykazano natomiast, że pacjenci z CRC cechują się znacząco niższą jakością życia niż populacja ogólna, a w szczególności dotyczy to młodszych grup wiekowych (<65 lat). Najczęściej raportowane przez chorych na CRC problemy obejmują wykonywanie codziennych czynności (43%) oraz odczuwanie

bólu/dyskomfortu (43%) (Tabela 8), a także obecność dolegliwości fizycznych związanych z brakiem kontroli jelit (33%) oraz oddawaniem moczu (15%) [26]. Większą liczbę problemów związanych z jakością życia odnotowuje się u chorych z nawracającą chorobą, przewlekłymi chorobami współistniejącymi oraz obecnością stomii [26].

Tabela 8.
Częstość problemów raportowanych przez angielskich pacjentów z CRC na podstawie kwestionariusza EuroQoL-5D [26]

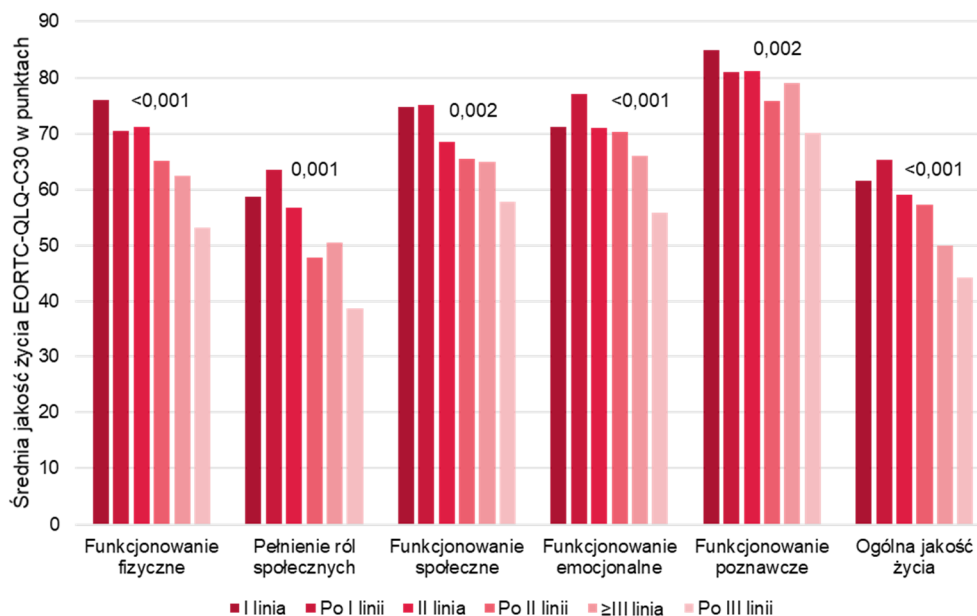
Domena	Nowotwór złośliwy (ICD-10)			
	Okrężnicy (C18)	Zgięcia esiczo-odbytniczego (C19)	Odbytnicy (C20)	Łącznie (C18-20)
Poruszanie się	36,4%	35,7%	37,9%	36,8%
Samoobsługa	16,4%	16,7%	18,3%	17,0%
Zwykłe czynności	40,1%	41,1%	48,9%	42,9%
Ból/dyskomfort	39,5%	41,5%	50,9%	43,1%
Niepokój/przygnębienie	34,6%	36,3%	39,7%	36,3%

Ponadto zgodnie z wynikami austriackiego badania Mayrbaul 2016, jakość życia pacjentów z zaawansowanym CRC pogarsza się wraz z kolejnymi liniami przyjmowanej chemioterapii. W ww. badaniu odnotowano istotny statystycznie spadek jakości życia w wyniku stosowania terapii kolejnych linii zarówno dla ogólnego wyniku i domen funkcjonalnych (Wykres 2), jak również w odniesieniu do większości analizowanych objawów (Wykres 3) [27].

Należy zaznaczyć, że rozpoznanie CRC wpływa również na życie społeczne i psychiczne pacjentów oraz ich krewnych. Przykładowo, polskie dane nt. jakości życia pacjentów z CRC pokazały, że 45% pacjentów oraz 21% członków ich rodzin deklaruje ograniczenie kontaktów towarzyskich z powodu choroby nowotworowej. Blisko połowa chorych (46%) przyznaje się również do odczuwania nasilonego lęku, smutku i przygnębienia [28].

Wykres 2.

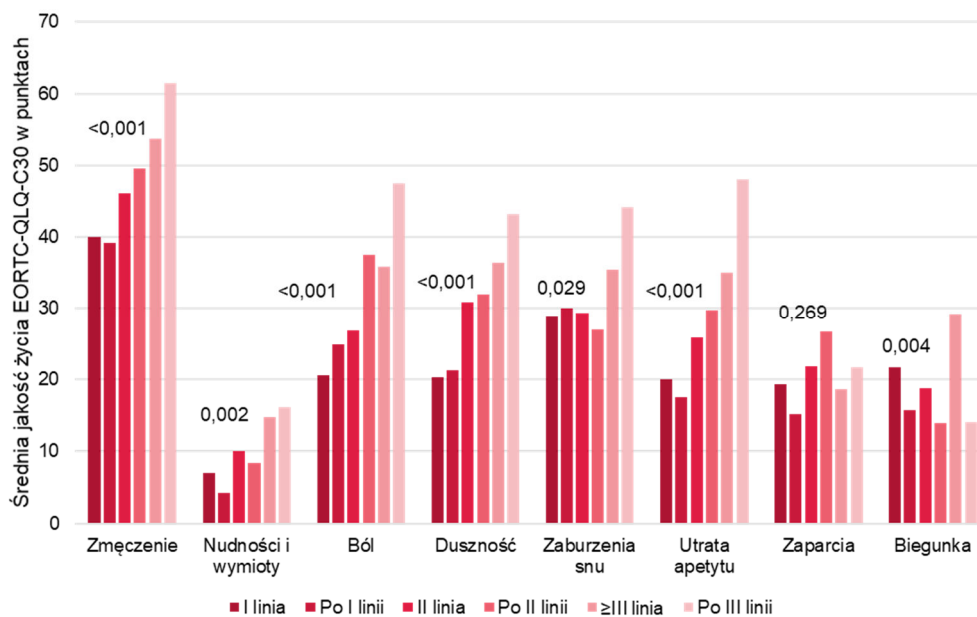
Zmiana jakości życia wg kwestionariusza EORTC-QLQ C-30 w zależności od linii chemioterapii u pacjentów zaawansowanym CRC (domeny funkcjonalne) [27]



Im niższy wynik tym gorsza jakość życia pacjentów.

Wykres 3.

Zmiana jakości życia wg kwestionariusza EORTC-QLQ C-30 w zależności od linii chemioterapii u pacjentów zaawansowanym CRC (objawy) [27]



Im wyższy wynik tym gorsza jakość życia pacjentów.

2.2.3.2. KOSZTY ZWIĄZANE Z CHOROBA

Duże rozpowszechnienie CRC przekłada się również na wysokie koszty związane z leczeniem pacjentów, natomiast skrócenie długości życia oraz obniżenie jego jakości wpływa na utratę produktywności chorych, co dodatkowo obciąża budżet państwa.

Przeprowadzona w latach 2009–2011 analiza kosztowa w Finlandii wykazała, że wydatki związane z leczeniem CRC są różne na poszczególnych etapach choroby. Najwyższe półroczne koszty bezpośrednio w przeliczeniu na pacjenta odnotowane są w przypadku leczenia guza pierwotnego w stadium resekcyjnym (16 tys. EUR) oraz choroby uogólnionej (14 tys. EUR). Wydatki przeznaczane na zakup leków oraz opiekę ambulatoryjną są najwyższe w przerzutowym CRC w porównaniu z innymi etapami choroby (Tabela 9) [29]. Dane hiszpańskie wskazują natomiast, że średnie koszty leczenia pacjenta z mCRC w 11-letnim okresie obserwacji wynoszą ponad 27 tys. EUR, a w przypadku kolejnych 5-lat wzrastają one do 28 tys. EUR. Niski przyrost wydatków w mCRC w kolejnych latach i niższe średnie koszty w porównaniu z chorobą ograniczoną do przerzutów regionalnych (stadium III) związane jest najpewniej z krótszym przeżyciem pacjentów z mCRC (Wykres 4) [30].

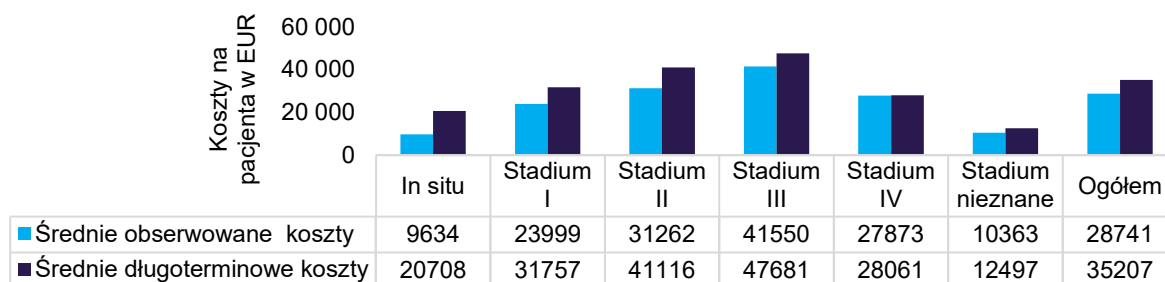
W Polsce łączne koszty leczenia CRC wynosiły ponad 634 mln zł w 2012 r., natomiast w 2016 r. wzrosły one do ponad 810 mln zł (Wykres 5) [31]. Z kolei roczne koszty leczenia pacjenta z mCRC w ramach programu lekowego dla leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (B.4) wynosiły blisko 61 tys. zł w 2019 r. i ponad 52 tys. zł w 2020 r. Łącznie na realizację programu wydano łącznie prawie 216 mln zł w 2019 r. oraz ponad 240 mln zł w 2020 r. [32].

Tabela 9.
Koszty bezpośrednie i pośrednie CRC w Finlandii w zależności od etapu choroby [29]

Rodzaj kosztów		Półroczne koszty w przeliczeniu na pacjenta w EUR				
		Guz pierwotny	Rehabilitacja	Remisja	mCRC	Opieka paliatywna
Koszty bezpośrednie						
Opieka ambulatoryjna	Opieka specjalistyczna	2 432	529	404	2 638	1 436
	Opieka podstawowa/hospicyjna	389	286	347	241	1 504
	Leki	878	133	127	1 226	237
	Łącznie	3 699	948	877	4 105	3 177
Opieka szpitalna	Opieka specjalistyczna	11 022	184	288	2 224	1 671
	Opieka podstawowa/hospicyjna	251	149	103	239	4 745
	Leki	1 065	262	145	7 376	8
	Łącznie	12 399	595	536	9 838	6 424
Koszty dojazdu		206	59	37	335	403
OGÓŁEM		16 244	1 601	1 450	14 277	10 004
Koszty pośrednie						
Utrata produktywności	Absencja chorobowa	3 895	96	3	1 057	0
	Wcześniejsza emerytura	1 203	310	1 127	3 108	4 271
	OGÓŁEM	5 098	405	1 130	4 165	4 271

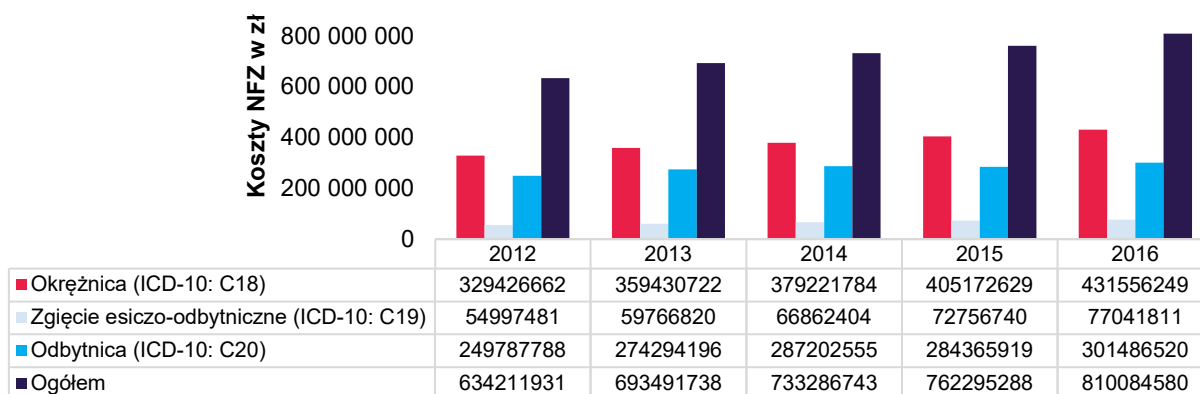
Wykres 4.

Średnie obserwowane i długoterminowe koszty leczenia CRC w Hiszpanii w zależności od jego stadium [30]



Wykres 5.

Łączne nakłady NFZ poniesione na leczenie chorych z CRC w latach 2012–2016



W odniesieniu do kosztów pośrednich, całkowite koszty utraconej produktywności z powodu przedwczesnego zgonu związanego z CRC w 2008 r. w Europie wynosiły 6 bilionów EUR, co czyni CRC trzecim najbardziej kosztownym nowotworem, po raku płuca i piersi [33].

Oszacowane półroczne koszty utraconej produktywności w Finlandii wynosiły w latach 2009-2011 wynosiły w przeliczeniu na pacjenta średnio 4 165 EUR, z czego ponad 1 tys. EUR spowodowany był absencją chorobową, a 3 tys. koniecznością przejścia na wcześniejszą emeryturę (Tabela 9) [29].

W Polsce w 2020 r. z powodu CRC łącznie wydano ponad 3 tys. orzeczeń rentowych z tytułu niezdolności do pracy oraz 23,3 tys. zwolnień lekarskich na łączną liczbę ponad 0,5 mln dni absencji chorobowej (Tabela 10), co było drugą najczęstszą przyczyną absencji chorobowej z powodu nowotworów, po raku piersi (Wykres 6) [34]. Oszacowane na 2015 r. wydatki ZUS na świadczenia z powodu CRC wynosiły natomiast ponad 140,2 mln zł, z czego najwyższy udział w kwocie miały wydane orzeczenia rentowe z tytułu niezdolności do pracy (71%) (Tabela 11) [31].

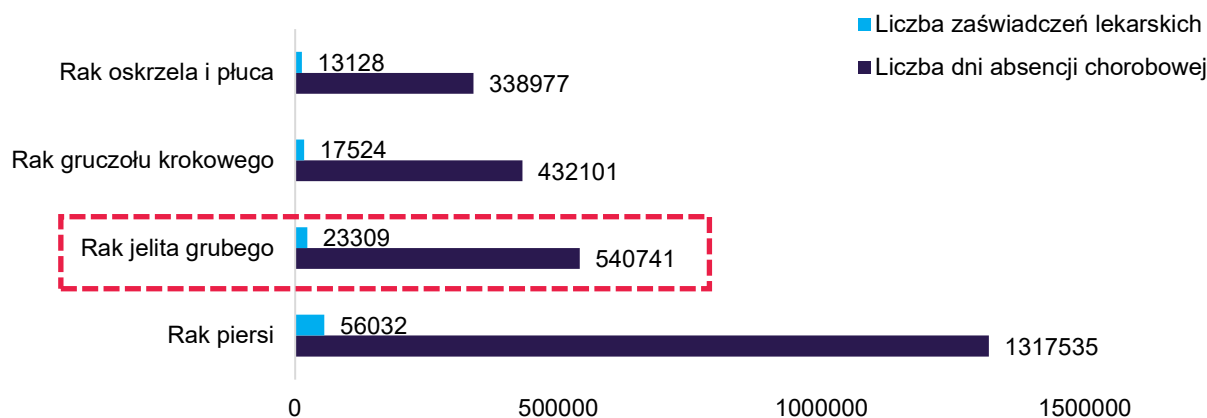
Tabela 10.
Świadczenia ZUS wydane 2020 r. z powodu raka jelita grubego [34]

Rodzaj świadczenia ZUS		Nowotwór złośliwy (ICD-10)				
		Okreźnicy (C18)	Zgięcia esiczo-odbytniczego (C19)	Odbytnicy (C20)	Łącznie (C18-20)	
Absencja chorobowa	Liczba zaświadczeń lekarskich	13 239	2 386	7 684	23 309	
	Liczba dni absencji chorobowej	303 423	55 847	181 471	540 741	
Orzeczenia rentowe	Pierwszorzadowe	Niezdolność do samodzielnej egzystencji	162	35	98	295
		Całkowita niezdolność do pracy	367	77	300	744
		Częściowa niezdolność do pracy	48	14	37	99
		Łącznie	577	126	435	1138
	Ponowne	Niezdolność do samodzielnej egzystencji	257	49	264	570
		Całkowita niezdolność do pracy	358	71	422	851
		Częściowa niezdolność do pracy	259	47	200	506
		Łącznie	874	167	886	1 927
Świadczenia rehabilitacyjne	Pierwszorazowe	651	157	436	1 244	
	Ponowne	239	135	103	477	

Tabela 11.
Wydatki na świadczenia zdrowotnych ZUS w 2015 r. [31]

Rodzaj świadczenia ZUS	Wydatki na świadczenia w tys. zł w nowotworach (ICD-10):			
	Okreźnicy (C18)	Zgięcia esiczo-odbytniczego (C19)	Odbytnicy (C20)	Łącznie (C18-20)
Renty z tytułu niezdolności do pracy	38 402,8	13 349,8	47 682,9	99 435,5
Renty socjalne	723,6	8 559,0	953,4	10 236,0
Świadczenia rehabilitacyjne	5 495,1	189,3	3 498,0	5 684,4
Absencja chorobowa	19 221,5	1 317,6	10 913,7	31 452,8
Rehabilitacja lecznicza	2,6	3 283,9	2,6	3 289,1
Ogółem	63 845,6	13 349,8	63 050,6	140 246,0

Wykres 6.
Absencja chorobowa w 2020 r. z powodu najczęstszych nowotworów (dane ZUS) [34]

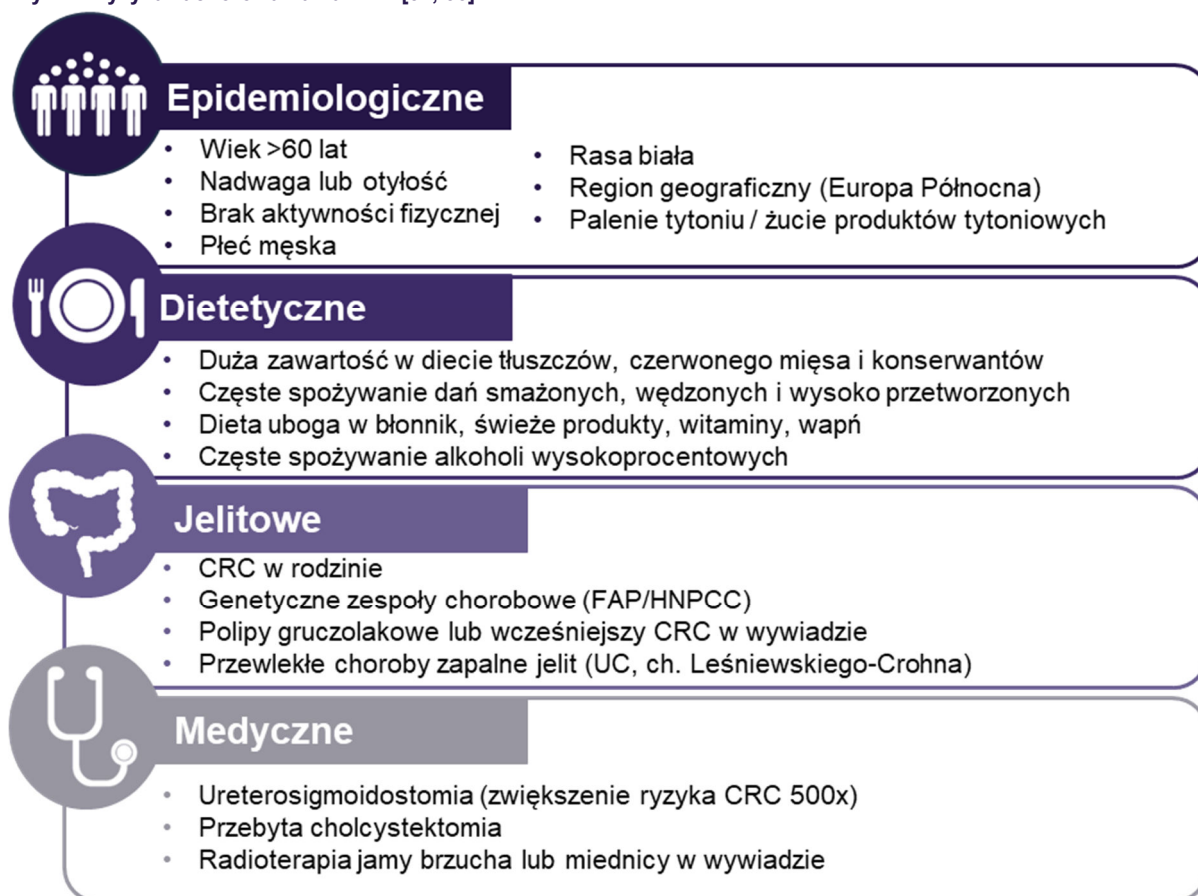


2.3. Etiopatogeneza

ETIOLOGIA

Przyczyny CRC, tak jak większości chorób nowotworowych, nie są w pełni znane [35]. Dotychczas zidentyfikowano jednak szereg czynników ryzyka sprzyjających zachorowaniu, wśród których można wyróżnić 4 kategorie, tj. czynniki **epidemiologiczne**, **jelitowe**, **dietetyczne** oraz **medyczne** (Rysunek 3) [31, 36].

Rysunek 3.
Czynniki ryzyka zachorowania na CRC [31, 36]



FAP – rodzinna polipowatość gruczolakowata (*familial adenomatous polyposis*); HNPCC – dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością, in. zespół Lyncha (*hereditary non-polyposis colorectal cancer*); UC – wrzodziejące zapalenie jelita grubego (*ulcerative colitis*)

U zdecydowanej większości chorych (ok. 65–85%) CRC ma charakter sporadyczny, tj. nie jest związany z obecnością żadnych dziedzicznych mutacji sprzyjających zachorowaniu [35, 36]. Pozostałe przypadki dotyczą natomiast rodzinnego występowania nowotworu lub obecności zespołów uwarunkowanych genetycznie, takich jak np. **rodzinna polipowatość gruczolakowata** (0,5–2% wszystkich przypadków CRC) czy dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością, zwany również **zespołem Lyncha** (do 5% rozpoznań CRC) [36, 37].

Rak jelita grubego może rozwinąć się również u podłoża innych stanów chorobowych jelita grubego, takich jak polipy lub przewlekłe choroby zapalne. Ryzyko transformacji nowotworowej w przypadku polipów jelita grubego zależy od jego typu histologicznego. Najwyższą częstość uzłośliwienia odnotowuje się dla gruczolaków kosmkowych (40%) i cewkowo-kosmkowych (20%), niższe jest natomiast ryzyko karcynogenezy dla gruczolaków cewkowych (5%) oraz niewielkich polipów hiperpalstycznych [7].

Wśród istotnych czynników ryzyka rozwoju CRC w kontekście jego profilaktyki wymienia się: otyłość, palenie papierosów, brak aktywności fizycznej oraz nieprawidłową dietę, polegającą na spożywaniu dużej ilości nasyconych kwasów tłuszczowych, czerwonego mięsa, alkoholu i produktów przetworzonych, przy niedoborze błonnika, świeżych owoców i warzyw oraz witamin [31, 36].

PATOGENEZA

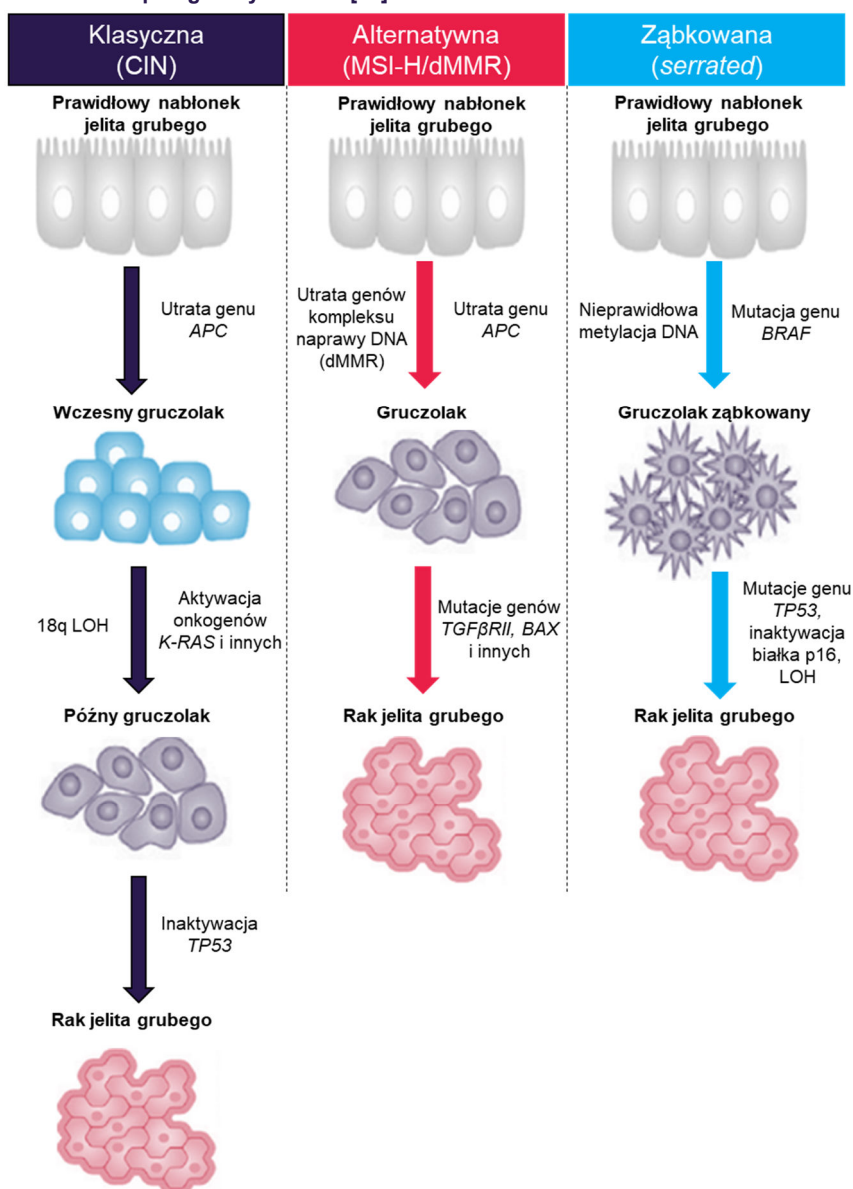
Do rozwoju CRC konieczne jest wystąpienie szeregu mutacji genetycznych w obrębie genomu komórki, prowadzących do ich niekontrolowanej proliferacji. Mutacje te mogą być związane z występowaniem błędów replikacji DNA (tzw. fenotyp RER+, *replication error positive*) oraz naprawą uszkodzonego DNA (np. geny *hMSH*, *hMLH1*, *PMS1*). Uszkodzenie tych ostatnich objawia się wysoką niestabilnością mikrosatelitarną genomu (MSI-H). Komórki obarczone ww. mutacjami dzielą się znacznie szybciej pod wpływem czynników torujących niż komórki prawidłowe, gromadząc i przekazując mutacje komórkom potomnym, czego konsekwencją jest powstanie klonu komórek nowotworowych [7, 36]. Pod względem histologicznym, większość CRC stanowią gruczolakoraki (85–90%), rozwijające się z gruczolaków (polipów jelita grubego) [37]. CRC znacznie rzadziej powstaje na podłożu niezmięnionej makroskopowo błony śluzowej jelita grubego [7].

W literaturze wyróżnia się 3 główne ścieżki patogenezy do CRC (Rysunek 4):

- **klasyczną** (*traditional*), związaną z niestabilnością chromosomalną (*chromosomal instability*), najczęściej występującą w przypadku sporadycznych nowotworów (nawet 85% przypadków);
- **alternatywną** (*alternative*), związaną z niestabilnością mikrosatelitarną i deficytem mechanizmów naprawczych DNA (dMMR/MSI-H), stwierdzaną u ok. 15% pacjentów z nowotworem sporadycznym i prawie wszystkich chorujących na zespół Lyncha;
- **ząbkowaną** (*serrated*), biorącą swoją nazwę od gruczolaka ząbkowanego, stanowiącego zmianę prekursorową dla rozwoju nowotworu i dotyczącą mniej niż 5% pacjentów [38, 39].

Obecność dMMR/MSI-H oraz mutacje charakterystyczne dla różnych ścieżek, kluczowe dla doboru rodzaju leczenia, tj. mutacje genów *RAS* i *BRAF* mogą ze sobą współwystępować. Zgodnie z dostępną literaturą, mutację *BRAF* (V600E) opisywano istotnie częściej u chorych z dMMR/MSI-H niż u pacjentów bez tych zaburzeń, za wyjątkiem chorujących na zespół Lyncha, u których to *mBRAF* praktycznie nie występuje [40, 41]. W zależności od badania, *mBRAF* opisywano u 7–78% chorych z dMMR/MSI-H [42]. Z kolei w przypadku genów *RAS*, mutacje te występują istotnie rzadziej u chorych z dMMR/MSI-H (*mKRAS*: 12,7%; *mNRAS*: 1,3%) niż u chorych ze stabilnością mikrosatelitarną (*mKRAS*: 46,4%, *mNRAS*: 4,6%) [41].

Rysunek 4.
Uproszczony schemat ścieżek patogenezy do CRC [38]



2.4. Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania

Podstawowym badaniem umożliwiającym postawienie rozpoznania CRC jest endoskopia (kolonoskopia, sigmoidoskopia, rektoskopia) z następczą oceną histologiczną wycinka guza pobranego w jej trakcie. Ponadto pomocniczo w diagnostyce CRC przydatne są również badania fizykalne (brzucha, *per rectum*) oraz laboratoryjne, w tym wykrywanie niedokrwistości z powodu niedoboru żelaza, oznaczenie stężenia antygenu rakowo- płodowego (CEA, *carcinoembryonic antigen*) oraz badanie na obecność krwi utajonej w kale. Badania obrazowe z wykorzystaniem tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego, ultrasonografii oraz pozytonowej tomografii emisyjnej umożliwiają natomiast ocenę głębokości nacieczenia nowotworu i zajęcia okolicznych węzłów chłonnych, a także obecności przerzutów odległych [7, 36].

Do oceny stopnia zaawansowania CRC powszechnie używana jest klasyfikacja TNM, opracowana przez UICC (*Union for International Cancer Control*). Obecnie obowiązująca jest 8 edycja klasyfikacji TNM (Rozdz. Aneks A, Tabela 40, Tabela 41) [36]. Wcześniejsze klasyfikacje stadiów CRC, takie jak Dukesa czy Astlera-Collera nie mają obecnie zastosowania w praktyce klinicznej [7, 36].

Obecność dMMR w przebiegu CRC standardowo wykrywa się metodami immunohistochemicznymi (przy użyciu przeciwciał skierowanych przeciwko białkom MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), natomiast MSI-H wymaga przeprowadzenia reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) z wykorzystaniem panelu 5 markerów dla mononukleotydowych i dinukleotydowych sekwencji repetytywnych (BAT-25, BAT-26, D5S346, D2S123, D17S250) [43]. Niestabilność mikrosatelitarną można również wykrywać nowszymi technikami diagnostyki molekularnej, jak np. sekwencjonowanie następnej generacji (NGS, *next generation sequencing*) [44].

Obecnie badania na obecność dMMR/MSI-H nie są rutynowo wykonywane w procesie diagnostycznym CRC w Polsce [7], pomimo faktu, że postępowanie to jest zalecane przez najnowsze europejskie i amerykańskie wytyczne praktyki klinicznej [45–47]. Prawdopodobną przyczyną braku wykonywania testów w tym kierunku w Polsce, jest brak dostępnych i finansowanych ze środków publicznych opcji terapeutycznych dedykowanych pacjentom z dMMR/MSI-H.

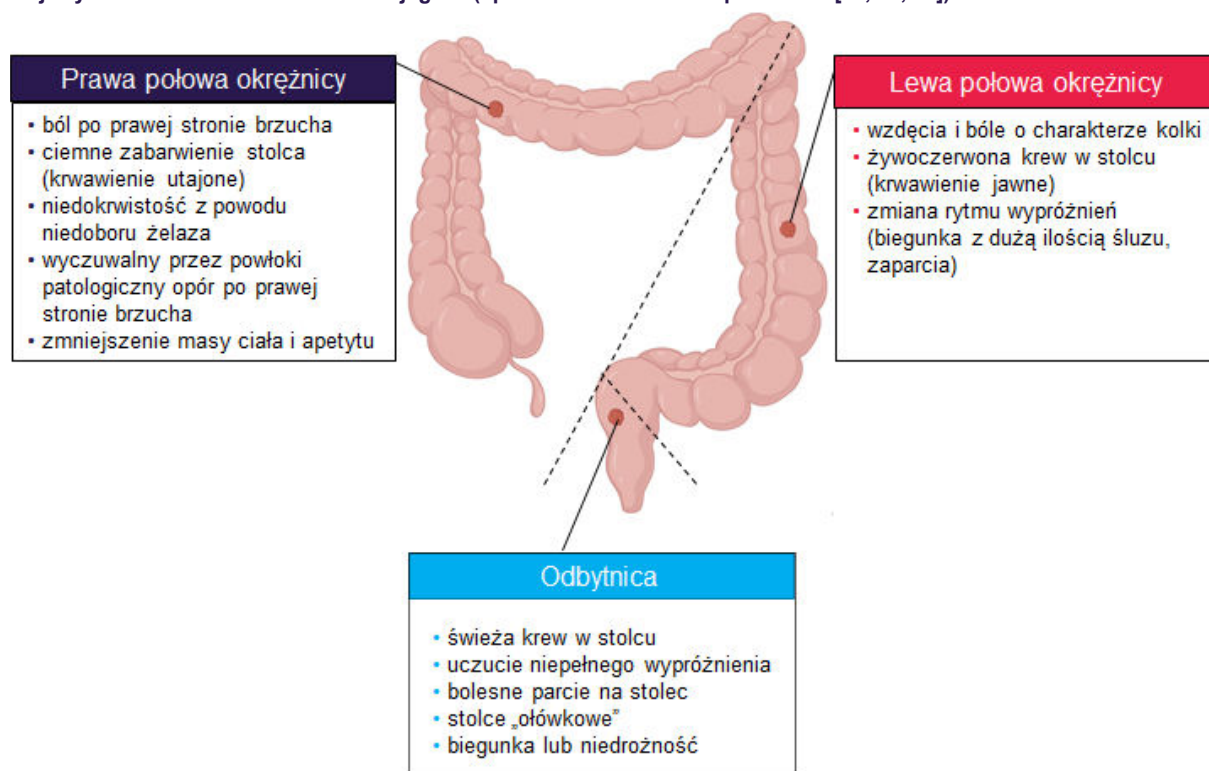
2.5. Objawy i obraz kliniczny

Większość pacjentów diagnozowana jest w zaawansowanych stadiach choroby, z uwagi na bezobjawowy przebieg we wczesnych stadiach lub niespecyficzne dolegliwości, sugerujące mniej groźne schorzenia [3]. Na późniejszych etapach choroby, objawy związane są utrudnionym pasażem mas kałowych i gazów oraz krwawieniem do światła przewodu pokarmowego. Najczęstsze objawy CRC obejmują biegunki i zaparcia, zmienioną konsystencję kału, uczucie braku całkowitego wypróżnienia, ból brzucha lub odbytu, krwawienia z odbytu lub obecność krwi w kale, niewyjaśniony spadek masy ciała, zmęczenie i osłabienie, nudności i wymioty, anemia z niedoborem żelaza [48]. Występowanie poszczególnych objawów jest charakterystyczne w zależności od umiejscowienia guza (Rysunek 5) [17, 37, 49].

Guz najczęściej zlokalizowany jest w odbytnicy (30–50%), esicy (15–20%), wstępnicy (14%), nieco rzadziej natomiast w poprzecznicy (9%) i zstępnicy (6%) [7].

CRC najczęściej daje przerzuty do wątroby, płuc, węzłów chłonnych, jamy otrzewnej, a ostatecznie również może znajdować się w kościach i mózgu. Przerzutom towarzyszą objawy typowe dla zajętego nowotworem narządu [36].

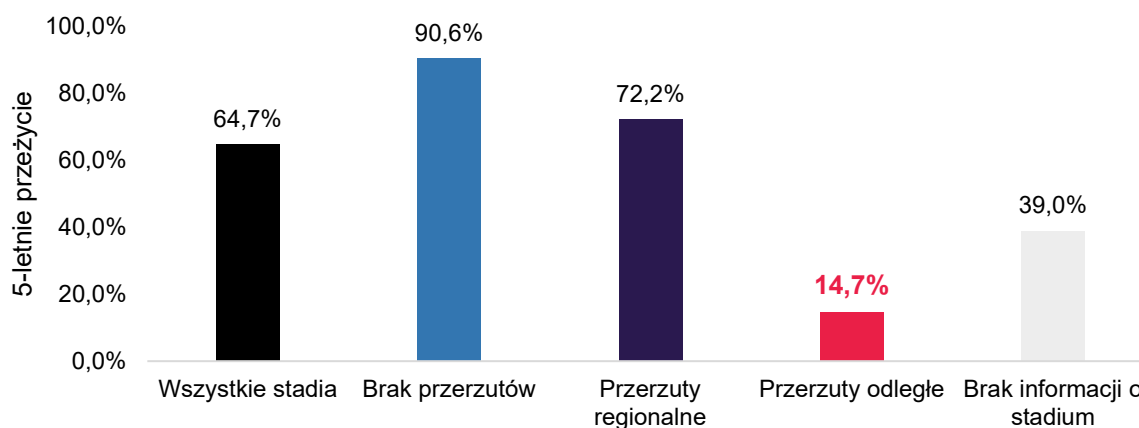
Rysunek 5.
Objawy CRC w zależności od lokalizacji guza (opracowanie własne na podstawie [17, 37, 49])



2.6. Rokowanie i czynniki prognostyczne

Rokowanie w CRC uzależnione jest przede wszystkim od **stopnia zaawansowania nowotworu** i jego resekcyjności oraz obecności przerzutów odległych. Dostępne dane wskazują, że 5-letnie odsetki przeżyć wynoszą ok. 91% dla pacjentów w stadium I-II, ok. 72% dla stadium III i mniej niż 15% dla chorych z rozsiewem nowotworu (stadium IV, Wykres 7) [4, 5].

Wykres 7.
Odsetki 5-letnich przeżyć u pacjentów z CRC w zależności od obecności przerzutów na podstawie danych SEER z lat 2011–2017 [4, 5]



Duże znaczenie w prognozowaniu przeżycia pacjentów z CRC, a także przewidywaniu odpowiedzi na leczenie wydają się mieć **czynniki molekularne, jak np. dMMR/MSI-H** czy mutacje w obrębie genów *KRAS* i *BRAF* [50, 51]. Mimo iż znaczenie prognostyczne i predykcyjne dMMR/MSI-H nadal stanowi przedmiot naukowej debaty, dotychczasowe dane wskazują, że znaczenie kliniczne ww. zaburzeń ściśle zależą od stopnia zaawansowania nowotworu:

- Pacjenci z nowotworem resekcyjnym (wczesne stadia zaawansowania) i obecnością MSI-H cechują się istotnie dłuższym przeżyciem całkowitym ($p < 0,001$) niż ci ze stabilnymi mikrosatelitami (MSS, *microsatellite stability*) [52].
- Z kolei w przypadku zaawansowanego, przerzutowego CRC obecność dMMR w porównaniu do prawidłowego działania kompleksu białek naprawczych DNA (pMMR, *proficient mismatch repair*) związana jest ze skróceniem przeżycia wolnego od progresji ($p = 0,001$) oraz skróceniem przeżycia całkowitego ($p = 0,001$; Tabela 12) [6].

Ponadto niedawno opublikowana skandynawska analiza wskazuje, że mediany przeżycia całkowitego pacjentów z uogólnionym mCRC z MSI-H są 2-krotnie krótsze niż mediany przeżycia wśród chorych z mCRC bez tych zaburzeń (MSS), nawet w przypadku zastosowania chemioterapii (Wykres 8) [53].

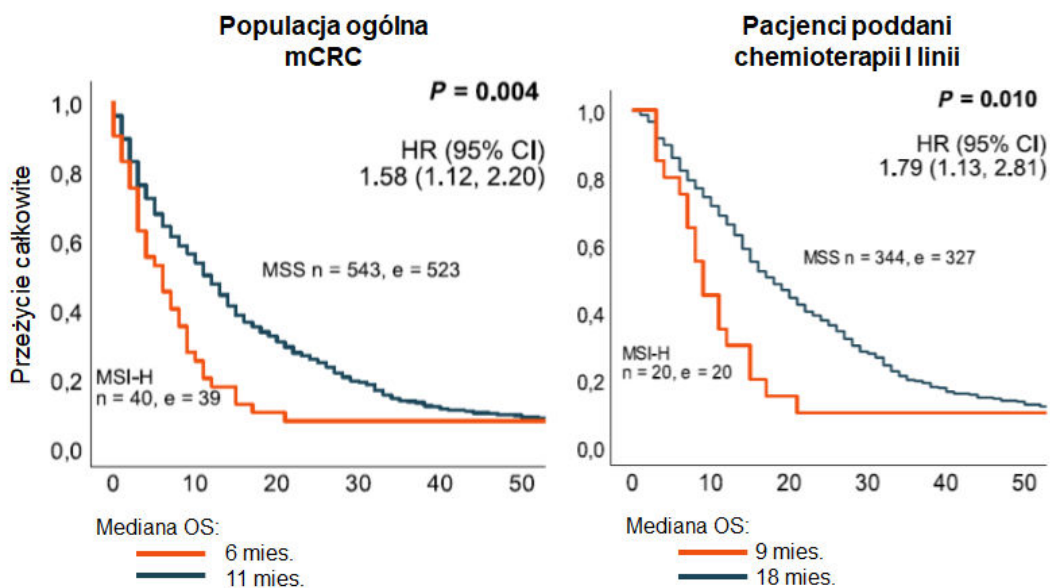
Tabela 12.

Przeżycie pacjentów w zależności od obecności dMMR/MSI-H i stopnia resekcyjności nowotworu [6, 52]

Punkt końcowy	Rodzaj nowotworu	Mediana przeżycia		Porównanie (OR, HR) [95% CI]
		dMMR/MSI-H	pMMR/MSS	
OS	Resekcyjny	bd	bd	OR = 0,60 [0,53; 0,69]
	Nieresekcyjny	13,6 mies.	16,8 mies.	HR = 1,35 [1,13; 1,61]
DFS	Resekcyjny	bd	bd	OR = 0,58 [0,47; 0,72]
PFS	Nieresekcyjny	6,2 mies.	7,6 mies.	HR = 1,33 [1,15; 1,57]

Wykres 8.

Przeżycie pacjentów z mCRC w zależności od obecności dMMR/MSI-H [53]



Istotnym czynnikiem mającym wpływ na rokowanie jest również **liczba linii i rodzaj zastosowanego leczenia**. Zgodnie z danymi z najnowszego badania Wensink 2020, mediana przeżycia całkowitego od momentu rozpoznania u pacjentów z mCRC z dMMR wynosi zaledwie 2,5 mies. u chorych niepoddanych leczeniu oraz 16 mies. u których zastosowano standardowe leczenie systemowe. Przeżycie od momentu zastosowania II linii standardowego leczenia mCRC z dMMR wynosi natomiast ok. 6 mies., z odsetkiem 1-roczyń przeżyć wynoszącym 19,3% [54]. Dla porównania, u pacjentów o zbliżonej charakterystyce, u których w \geq II linii leczenia mCRC z dMMR/MSI-H zastosowano immunoterapię niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego², a odsetki 1-roczyń przeżycia wynosiły aż 85% (Tabela 13), co wskazuje na bardzo wysoką skuteczność kliniczną terapii [13, 14]. Powyższe dane potwierdzają istotny wpływ rodzaju zastosowanego leczenia na rokowanie pacjentów z obecnością dMMR/MSI-H.

Tabela 13.
Przeżycie całkowite pacjentów z mCRC z dMMR w zależności od linii leczenia [13, 14, 54]

Mediana OS w mies.	Rodzaj zastosowanej terapii		
	Brak leczenia	Inna niż immunoterapia terapia systemowa	Immunoterapia NIV+IPI
Od momentu diagnozy	2,5 [1,8; 3,5]	16,0 [13,8; 19,6]	-
Od rozpoczęcia I linii leczenia	-	12,8 [10,7; 15,2]	-
Od rozpoczęcia II linii leczenia	-	6,2 [5,4; 8,9] ^a	Nie osiągnięto ^b
Od rozpoczęcia \geq III linii leczenia	-	-	

a) Przeżycie 1-roczyń: 19,3%.

b) Przeżycie 1-roczyń: 85%, mediana okresu obserwacji: 25,4 mies.






Inne czynniki determinujące rokowanie pacjenta obejmują aspekty związane z jakością leczenia (doświadczenie lekarza prowadzącego, dostęp do skutecznych terapii) oraz z samym pacjentem (stan sprawności ogólnej, obecność chorób współistniejących, w tym przede wszystkim cukrzyca) [50].

2.7. Postępowanie terapeutyczne

Sposób postępowania terapeutycznego w CRC zależy od stadium zaawansowania nowotworu, możliwości przeprowadzenia resekcji, stanu ogólnego pacjenta oraz jego preferencji. W leczeniu CRC wykorzystuje się zabiegi chirurgiczne, radioterapię, chemioterapię (uzupełniającą lub paliatywną), immunoterapię oraz leczenie z wykorzystaniem nowych i ukierunkowanych molekularnie cząsteczek (Rysunek 6) [7].

² W badaniu CheckMate 142 dla ponad 4-letniej mediany okresu obserwacji (51,1 mies.) mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, co oznacza że pacjenci nadal żyją – zgony wystąpiły u mniej niż połowy pacjentów uczestniczących w badaniu klinicznym [55].

Rysunek 6.
Metody terapeutyczne stosowane w leczeniu CRC w zależności od stadium zaawansowania [7]

	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
 Leczenie chirurgiczne	✓✓	✓✓	✓✓	✓
 Radioterapia	✓	✓	✓	✓
 Chemioterapia	✗	✓	✓✓	✓✓
 Terapie nowe i celowane	✗	✗	✗	✓✓
 Immunoterapia	✗	✗	✗	✓✓

✓✓ – główna metoda terapeutyczna w danym stadium;
 ✓ – metoda pomocnicza lub zarezerwowana w wybranych sytuacjach klinicznych;
 ✗ – brak zastosowania metody w danym stadium

LECZENIE OPERACYJNE

Resekcja guza nowotworowego wraz z okolicznymi węzłami chłonnymi jest podstawowym sposobem leczenia CRC. W zależności od jego umiejscowienia i rozległości zabieg może być przeprowadzany metodą klasyczną, laparoskopową lub robotową, a w przypadku guzów niezaawansowanych (N0 M0) i dobrze zróżnicowanych pod względem histologicznym, dopuszczalna jest również metoda endoskopowa. Leczenie operacyjne stosuje się również w odniesieniu do resekcyjnych przerzutów zlokalizowanych w wątrobie lub płucach [37]. Z kolei w przypadku guzów nieoperacyjnych, zabiegi chirurgiczne (resekcja jelita, zespolenia omijające, kolostomia odbarczająca, endoskopowe protezowanie zwężenia) mają charakter paliatywny [7]. U niektórych pacjentów leczenie operacyjne może wiązać się z koniecznością wytworzenia stomii (przetoki) [7].

RADIOTERAPIA

Radioterapia zasadniczo nie ma większego zastosowania w leczeniu CRC. Wyjątkiem jest leczenie przedoperacyjne raków odbytnicy u wybranych pacjentów w celu zmniejszenia masy guza i ryzyka nawrotu miejscowego, a także planowana resekcja przerzutów w wątrobie lub płucach [7, 37].

CHEMIOTERAPIA

Chemioterapia uzupełniająca: W przypadku nowotworów z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych (stadium III) wymagane jest uzupełniające do leczenia operacyjnego podanie chemioterapii, o ile u danego pacjenta nie występują przeciwwskazania do podania cytostatyków, np. z uwagi na

obecność chorób współistniejących. Brak jest natomiast konsensusu co do korzyści z zastosowania leczenia uzupełniającego w II stadium CRC. W literaturze jednak przyjmuje się, że podanie chemioterapii uzupełniającej można rozważyć, jeżeli występują czynniki ryzyka wznowy, jak np. cecha T4a–b, duży stopień złośliwości histologicznej, brak możliwości usunięcia wystarczającej liczby węzłów chłonnych, perforacja guza oraz nacieczenie naczyń krwionośnych [7, 36].

Chemioterapia systemowa: Zarówno w leczeniu uzupełniającym, jak i paliatywnym w mCRC przede wszystkim stosowane schematy chemioterapii oparte są o fluoropirymidynę (fluorouracyl, kapecytabina) w monoterapii lub w skojarzeniu z irynotekaniem (FOLFIRI, FOLFOXIRI) i/lub oksaliplatyną (FOLFOX-4, CAPOX, FOLFOXIRI). Wybór odpowiedniego schematu dostosowywany jest do każdego pacjenta indywidualnie, w zależności od stanu sprawności chorego, chorób współistniejących, spodziewanej toksyczności oraz zaplanowanej strategii leczenia sekwencyjnego. Szczegółowe dawkowanie wybranych schematów chemioterapii przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Aneks A, Tabela 42) [7, 36].

TERAPIE CELOWANE I INNE

W ramach leczenia mCRC wykorzystywane są również terapie ukierunkowane molekularnie oraz inne nowo opracowane terapie, w tym:

- przeciwciała skierowane przeciwko receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu (**EGFR**, *epidermal growth factor receptor*): **cetuksymab**, **panitumumab**;
- przeciwciała i inne leki skierowane przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyniowego (**VEGF**, *vascular endothelial growth factor*): **bewacyzumab**, **aflibercept**, **ramucyrumab**;
- przeciwciała skierowane przeciwko receptorowi ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (**HER2**, *human epidermal growth factor receptor 2*): **trastuzumab**, **pertuzumab**;
- inhibitory kinaz: **enkorafenib**, **dabrafenib**, **trametynib** (kinazy RAF), **binimetynib** (kinazy MEK), **lapatynib** (kinaza HER2), **regorafenib** (inhibitor wielokinazowy);
- przeciwciała **punktów kontrolnych układu immunologicznego** (*checkpoint inhibitor*): **niwolumab**, **ipilimumab**, **pembrolizumab**;
- leki łączące **różne mechanizmy działania**: **triflurydyna/typiracyl**, **fam-trastuzumab derukstekan** [46, 47].

Powyższe leki w większości mają zastosowanie od II linii leczenia mCRC, po uprzedniej chemioterapii i wyłącznie w wybranych sytuacjach klinicznych, tj. u pacjentów z określonym panelem zaburzeń molekularnych, w tym w szczególności dotyczącym mutacji genów *RAS* (*NRAS*, *KRAS*), *BRAF*, *HER2* oraz dMMR/MSI-H [46, 47].

IMMUNOTERAPIA

Szczególnym typem leczenia celowanego w mCRC jest immunoterapia z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego (*checkpoint inhibitor*). W warunkach fizjologicznych punkty kontroli układu immunologicznego działają na różnych etapach odpowiedzi immunologicznej, regulując jej czas trwania oraz nasilenie, przede wszystkim oddziałując na aktywność i efektywność

działania limfocytów T [56]. Wśród najważniejszych punktów kontrolnych hamujących odpowiedź immunologiczną należy wymienić:

- **PD-1** (*programmed death receptor-1*), którego połączenie z ligandem (PD-L1) zmniejsza proliferację i wytwarzanie cytokin przez limfocyty T w tkankach obwodowych,
- **CTLA-4** (*cytotoxic T cell antigen 4*), działający głównie w fazie aktywacji limfocytów T w obrębie węzłów chłonnych i zmniejszający ich aktywność [56].

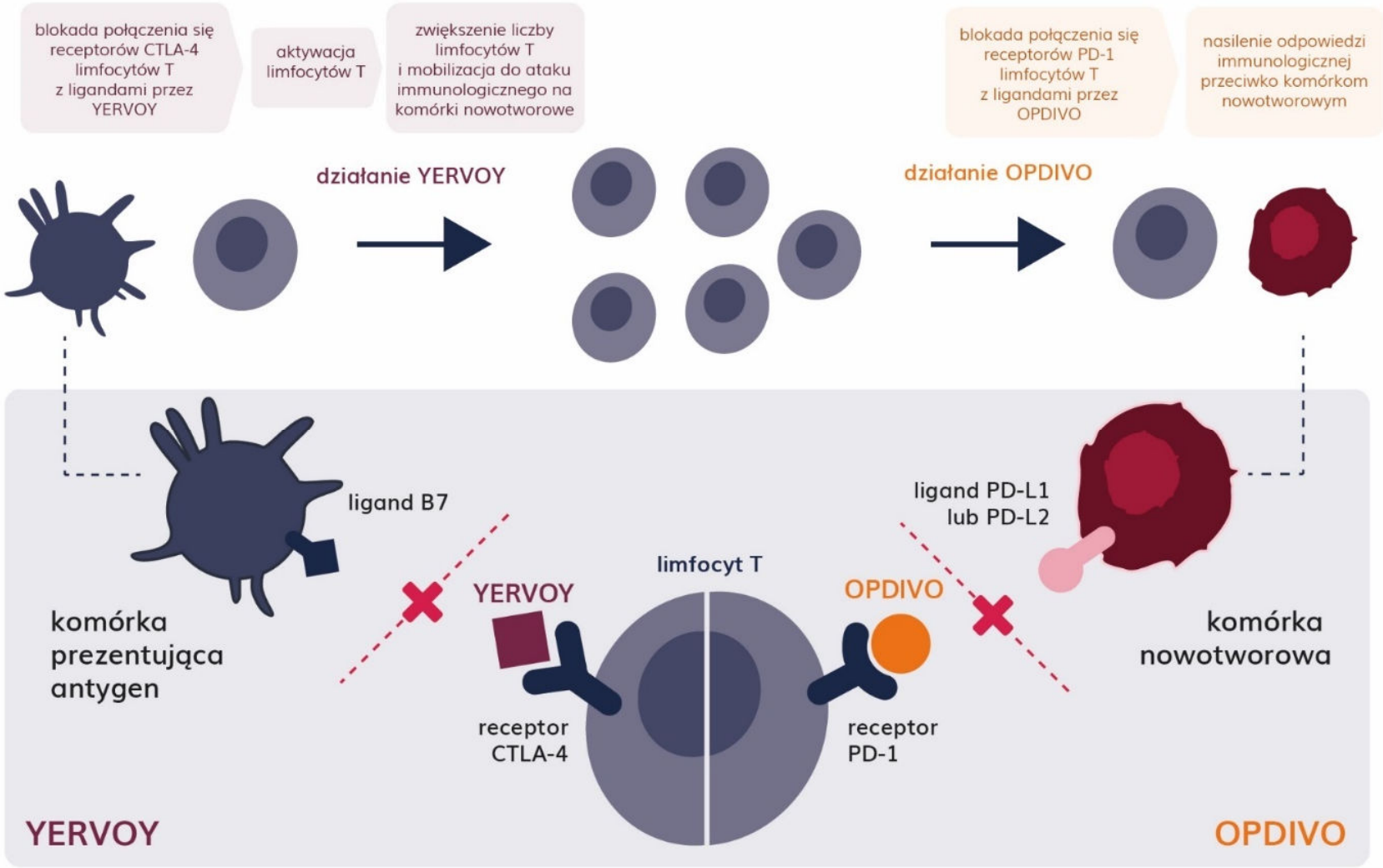
Opracowane w ostatnich latach przeciwciała anty-PD-1 (**niwolumab**, pembrolizumab) umożliwiły odblokowanie aktywności limfocytów T w mikrośrodowisku guza, dzięki zablokowaniu interakcji pomiędzy receptorem PD-1 zlokalizowanym na limfocytach T, a jego ligandami obecnymi na komórkach nowotworowych [57]. Z kolei zastosowanie przeciwciał anty-CTLA-4 (**ipilimumab**) pozwala na zwiększenie liczby aktywnych limfocytów T, ukierunkowanych na rozpoznawanie i eliminację zmienionych nowotworowo komórek [58].

Szczególnie dobrze na immunoterapię odpowiadają guzy z obecnością dMMR/MSI-H, których cechą charakterystyczną jest wysoka ekspresja powierzchniowych neoantygenów w wyniku nagromadzenia zaburzeń molekularnych, które prezentowane są na powierzchni komórek przez układ zgodności tkankowej, przyciągając cytotoksyczne limfocyty T do mikrośrodowiska guza, w celu ich eliminacji (Rozdz. 2.1, Rysunek 2) [9]. Mechanizm działania niwolumabu i ipilimumabu przedstawiono na rysunku poniżej (Rysunek 7) [59].

Terapia złożona z niwolumabu i ipilimumabu jest pierwszą zarejestrowaną opcją terapeutyczną dla dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z dMMR/MSI-H będącym po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej o fluoropirymidynę [11, 12]. Rejestracja terapii w Europie i USA odbyła się w oparciu o badanie klinicznego fazy II (CheckMate 142), którego wyniki przemawiały za istnieniem znaczących korzyści klinicznych w stosunku do istniejących terapii, pomimo niepewności związanej z dostępnością wstępnych danych klinicznych (FDA: *breakthrough therapy*) [15].

W populacji pacjentów objętej badaniem CheckMate 142 odpowiedź na leczenie uzyskało ok. 60% chorych, a uzyskane odpowiedzi na leczenie miały charakter długotrwały. Ponadto w ponad 4-letnim okresie obserwacji, mediany przeżycia całkowitego i wolnego od progresji nie zostały osiągnięte, a jakość życia uległa poprawie w trakcie leczenia [55]. Uzyskane wyniki sugerują, że u części pacjentów z dMMR/MSI-H niwolumab z ipilimumabem może mieć charakter terapii prowadzącej do wyleczenia, pomimo zaawansowanego stadium nowotworu.

Rysunek 7.
Mechanizm działania niwolumabu i ipilimumabu [59]



2.8. Ocena skuteczności leczenia

W celu oceny skuteczności terapii onkologicznych wykorzystuje się różne punkty końcowe, w tym związane z czasem oraz uzyskaniem odpowiedzi na leczenie, jak również odnoszące się do bezpieczeństwa terapii.

Wśród ocenianych punktów końcowych związanych z czasem znajdują się:

- OS (*overall survival*) – przeżycie całkowite (czas od randomizacji do zgonu pacjenta),
- PFS (*progression-free survival*) – przeżycie wolne od progresji (czas od momentu randomizacji do wystąpienia progresji lub zgonu),
- TTR (*time to response*) – czas do odpowiedzi na leczenie (czas od randomizacji do uzyskania odpowiedzi na leczenie),
- DOR (*duration of response*) – czas trwania odpowiedzi na leczenie (czas mierzony od momentu, spełnienia kryteriów pomiaru CR lub PR do wystąpienia nawrotu lub progresji choroby).

Wśród ocenianych punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie wyróżnia się:

- CR (*complete response*) – całkowitą odpowiedź na leczenie,
- PR (*partial response*) – częściową odpowiedź na leczenie,
- ORR (*overall response rate*) – ogólną odpowiedź na leczenie (odsetek pacjentów u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie),
- SD (*stable disease*) – stabilizację choroby,
- PD (*progressive disease*) – progresję choroby.

Większość badań klinicznych dotyczących terapii nowotworowych do oceny odpowiedzi na leczenie stosuje kryteria RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), klasyfikujące odpowiedź na leczenie w oparciu o tempo przyrostu lub regresji zmian nowotworowych. Ich zastosowanie możliwe jest wyłącznie u pacjentów, u których przeprowadzono badanie obrazowe, umożliwiające ocenę rozmiaru guza (Tabela 14) [60]. W głównym badaniu dla wnioskowanej terapii w ocenianym wskazaniu (CheckMate 142) użyto kryteriów RECIST w wersji 1.1 [55]. Ocena odpowiedzi na leczenie była pierwszorzędnym punktem końcowym w jednoramiennym badaniu CheckMate 142. Zgodnie z wytycznymi FDA z 2018 r. w przypadku badań bez randomizacji zastosowanie ORR jako I-rzędowego punktu końcowego w badaniach rejestracyjnych jest akceptowalne [61]. Wyboru ORR jako I-rzędowego punktu końcowego nie zakwestionowała również EMA [55].

Wśród związanych z bezpieczeństwem punktów końcowych wyróżnia się:

- AE (*adverse event*) – zdarzenia niepożądane, czyli jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta,
- SAE (*serious adverse event*) – ciężkie zdarzenie niepożądane, czyli jakiegokolwiek zdarzenie natury medycznej lub działanie występujące przy jakiegokolwiek dawce leku, które powoduje zgon, zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, jest przyczyną

długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, lub prowadzi do powstania wady lub choroby wrodzonej.

W przypadku raportowania zdarzeń niepożądanych powszechnie stosowane są kryteria dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Event*), które umożliwiają odpowiednią klasyfikację i ujednoliconą nomenklaturę zdarzeń niepożądanych [62]. Najnowsza wersja tych kryteriów (CTCAE v. 4.0) pochodzi z 2010 r. i została użyta w głównym badaniu dla wnioskowanej terapii w analizowanym wskazaniu (CheckMate 142) [55].

Do oceny jakości życia pacjentów z CRC mogą być wykorzystywane różne kwestionariusze i narzędzia. W przypadku badania rejestracyjnego dla terapii niwolumabem z ipilimumabem (CheckMate 142) wykorzystano standardowe kwestionariusze: EORTC-QLQ-C30 oraz EQ-5D [55].

Tabela 14.
Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1 [60]

Punkt końcowy	RECIST 1.1
Odpowiedź całkowita (CR)	<ul style="list-style-type: none"> ◦ zanik wszystkich zmian nowotworowych będących przedmiotem oceny, ◦ redukcja do <10 mm w przekroju osiowym wszystkich zmienionych patologicznie węzłów chłonnych (podlegających i niepodlegających ocenie), ◦ wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia CR
Odpowiedź częściowa (PR)	<ul style="list-style-type: none"> ◦ co najmniej 30% redukcja sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w odniesieniu do wartości określonych w punkcie początkowym (<i>baseline</i>), ◦ wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od stwierdzenia PR
Stabilizacja choroby (SD)	<ul style="list-style-type: none"> ◦ brak redukcji lub wzrostu wymiarów zmian nowotworowych, kwalifikujących się do odpowiednio PR lub PD, w odniesieniu do najmniejszej zaobserwowanej podczas badania sumy wymiarów
Progresja choroby (PD)	<ul style="list-style-type: none"> ◦ co najmniej 20% wzrost sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w porównaniu z najniższą zaobserwowaną sumą wymiarów, uwzględniając wartości z punktu początkowego, ◦ oprócz 20% względnego wzrostu, suma wymiarów musi wykazywać absolutny wzrost o 5 mm, ◦ jednoznaczna progresja zmian nowotworowych innych niż docelowe, ◦ pojawienie się jednej (lub więcej), nowej zmiany nowotworowej uznawane jest za wystąpienie PD

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania terapeutycznego w zaawansowanym CRC przeszukano najważniejsze bazy informacji medycznej oraz strony towarzystw naukowych i organizacji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zidentyfikowano 7 opracowań zawierających zalecenia dotyczące leczenia CRC. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem poruszanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 15). Z uwagi na zakres niniejszej analizy, w poniższym rozdziale szczegółowo omówiono wyłącznie zalecenia dotyczące zaawansowanego CRC, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z obecnością dMMR/MSI-H.

Tabela 15.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Wytyczne polskie			
PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku okrężnicy	2015	[7]
	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku odbytnicy	2015	[8]
Wytyczne zagraniczne			
AHS (<i>Alberta Health Services</i>)	Wytyczne postępowania terapeutycznego w mCRC	2021	[63]
ASCO (<i>American Society for Medical Oncology</i>)	Wytyczne postępowania terapeutycznego w zaawansowanych stadiach CRC	2020	[64]
ESMO (<i>European Society for Medical Oncology</i>)	Wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia mCRC	2014–2016	[3, 45]
NCCN (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)	Wytyczne dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku okrężnicy	2021	[46]
	Wytyczne dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku odbytnicy	2021	[47]

CEL TERAPII I OGÓLNE ZASADY POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO W MCRC

Celem terapii zaawansowanego CRC jest utrzymanie lub poprawa jakości życia, w tym w szczególności kontrola lub opóźnienie występowania objawów związanych z guzem, a także, o ile to możliwe, wydłużenie przeżycia pacjentów [63]. U wąskiej grupy chorych pacjentów celem terapeutycznym może również być zmniejszenie objętości guza, w celu umożliwienia jego następczej resekcji [45, 63].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, mCRC jest zasadniczo nieuleczalny, a dostępne opcje terapeutyczne mają charakter wyłącznie paliatywny. Wybór odpowiedniego rodzaju leczenia systemowego uzależniony jest od dostępności terapii i jej toksyczności, rodzaju wcześniejszej linii leczenia, stanu zdrowia pacjenta (stan sprawności ogólnej, choroby współistniejące) oraz celu terapeutycznego. U wybranych pacjentów, o ile to możliwe, sugerowane jest chirurgiczne usunięcie zmian przerzutowych (metastazektomia) [7, 8, 45–47, 63, 64].

U wszystkich pacjentów z mCRC konieczne jest również wdrożenie leczenia objawowego, mającego na celu zmniejszenie lub zapobieganie niedrożności jelit (resekcje fragmentów jelita, kolostomia, procedury endoskopowe) i leczenia przeciwbólowego (radioterapia). U chorych w stanie zdrowia uniemożliwiającym podjęcie leczenia przeciwnowotworowego, leczenie objawowe stanowi najlepszą terapię podtrzymującą (BSC, *best supportive care*) [7, 8, 45–47, 63, 64]. U wszystkich pacjentów, w miarę możliwości, zalecane jest również uczestnictwo w badaniach klinicznych [46, 47, 63].

DIAGNOSTYKA MOLEKULARNA

Dobór odpowiedniej leczenia przeciwnowotworowego nowo rozpoznanego mCRC powinien być uzależniony od obecności mutacji genów *RAS* (*KRAS*, *NRAS*), *BRAF* oraz dMMR/MSI-H [63, 64]. Wobec powyższego, wytyczne zagraniczne przed rozpoczęciem leczenia zalecają określenie statusu ww. zaburzeń [45–47, 63, 64]. Wytyczne polskie, ze względu na odległą datę publikacji odnoszą się jedynie do określenia statusu genów *RAS* [7, 8].

I LINIA LECZENIA MCRC

- Standardowym sposobem postępowania w I linii, niezależnie od statusu molekularnego pacjenta jest chemioterapia oparta o 5-fluoropirymidynę (5-fluorouracyl lub kapecytabina). Najczęściej stosowana jest ona w schemacie dwuskładnikowym w skojarzeniu z irynotekaniem (FOLFIRI, rzadziej CAPIRI z uwagi na złą tolerancję) lub oksaliplatyną (FOLFOX lub CAPOX) [7, 8, 45–47, 63, 64].
- U pacjentów w bardzo dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób współistniejących możliwe jest zastosowanie chemioterapii trójskładnikowej z jednoczesnym wykorzystaniem irynotekanu i oksaliplatyny (FOLFOXIRI), natomiast u chorych niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii stosowany jest zredukowany schemat oparty wyłącznie o 5-fluoropirymidynę [7, 8, 45–47, 63, 64].
- Zgodnie z zaleceniami wytycznych, w celu wzmocnienia efektu terapeutycznego, chemioterapię opartą o 5-fluoropirymidynę (niezależnie od liczby składników) można łączyć z antagonistą VEGF – bewacyzumabem, a schematy FOLFOX i FOLFIRI również z antagonistą EGFR (panitumumabem lub cetuksymabem) [7, 8, 45–47, 63, 64].
- **U pacjentów ze stwierdzoną dMMR/MSI-H preferowane przez wytyczne jest stosowanie immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów punktu kontrolnego, tj. niwolumabu, niwolumabu z ipilimumabem lub pembrolizumabu, o ile terapie te są dostępne w poszczególnych krajach [46, 47, 63, 64].**
- Z kolei w przypadku stwierdzenia amplifikacji genu *HER2* z równoczesnym brakiem mutacji w genach *RAS* i *BRAF*, wytyczne NCCN zalecają stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z pertuzumabem lub lapatynibem albo fam-trastuzumab deruteksanu [46].

II LINIA LECZENIA mCRC

- W przypadku niepowodzenia lub progresji po zastosowaniu I linii leczenia mCRC, pacjentom o stanie sprawności umożliwiającym dalsze leczenie oferowana jest terapia II linii. Jej rodzaj jest ściśle uzależniony od zidentyfikowanych zaburzeń molekularnych oraz rodzaju stosowanego schematu terapeutycznego w uprzedniej linii. W pierwszej kolejności należy wdrożyć alternatywną chemioterapię, tj. jeżeli w I linii schemat zawierał irynotekan (np. FOLFIRI), to w II linii pacjent powinien otrzymać oksaliplatynę (np. FOLFOX) i odwrotnie [7, 8, 45–47, 63, 64].
- Jeżeli w I linii leczenia nie podawano bewacyzumabu, w II linii preferowane przez wytyczne jest uzupełnienie kombinacji terapeutycznej o bewacyzumab, alternatywnie o inny lek skierowany przeciwko VEGF lub jego receptorowi (aflibercept lub ramucyrumab) [64].
- **U pacjentów ze stwierdzoną dMMR/MSI-H preferowane przez wytyczne jest stosowanie immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów punktu kontrolnego, tj. niwolumabu, niwolumabu z ipilimumabem lub pembrolizumabu, o ile terapie te są dostępne i nie były stosowane w poprzedniej linii [46, 47, 64].**
- U pacjentów z mutacją genu *BRAF* (V600E) zalecanym schematem terapeutycznym jest natomiast enkorafenib w skojarzeniu z cytuksymabem lub panitumumabem [46, 47, 63]. U chorych ze zidentyfikowaną amplifikacją genu *HER2* z równoczesnym brakiem mutacji w genach *RAS* i *BRAF*, wytyczne zalecają stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z pertuzumabem lub lapatynibem albo famtrastuzumabu deruteksanu, pod warunkiem, że terapia ta nie była stosowana w poprzedniej linii [46, 47].

III I KOLEJNE LINIE LECZENIA mCRC

- W III linii i kolejnych liniach leczenia u pacjentów z mCRC, niezależnie od ich stanu molekularnego zalecane jest stosowanie regorafenibu, triflurydyny/typiracylu z lub bez bewacyzumabem [7, 8, 45–47, 63, 64]. U pacjentów z brakiem mutacji genów *RAS*, u których w uprzednich liniach nie zastosowano leków z grypy anty-EGFR możliwe jest natomiast leczenie z wykorzystaniem cetuksymabu lub panitumumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą o irynotekan [7, 8, 45–47, 63, 64].
- Podobnie jak w przypadku leczenia II linii, u pacjentów z amplifikacją genu *HER2* zalecają terapię opartą o trastuzumab/famtrastuzumab deruteksan, a **u chorych z dMMR/MSI-H – leczenie niwolumabem w monoterapii lub skojarzeniu z ipilimumabem lub monoterapię pembrolizumabem, o ile terapie te są dostępne i nie były wcześniej stosowane [46, 47].**

Podsumowanie wszystkich schematów terapeutycznych możliwych do zastosowania u pacjentów z mCRC, w tym z obecnością dMMR/MSI-H przedstawiono poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.
Schematy terapeutyczne zalecane do zastosowania u pacjentów z mCRC [7, 8, 45–47, 63, 64]

Terapia	PTOK 2015	AHS 2021	ASCO 2020	ESMO 2014-2016	NCCN 2021
5-FU / 5FU/LV	✓	✓	✓	-	-
5-fluorouracyl+bewacyzumab	-	✓	✓	-	-
CAPOX	✓	✓	✓	-	✓
CAPOX+bewacyzumab	-	✓	✓	✓✓	✓
Cetuksymab	✓ (III)	-	✓	✓(III)	-
Enkorafenib+cetuksymab	-	✓	-	-	✓
Enkorafenib+cetuksymab+binimetynib	-	✓	-	-	-
Enkorafenib+panitumumab	-	-	-	-	✓
Fam-trastuzumab derukstekan-nxki	-	-	-	-	✓
FOLFIRI	✓	✓	✓	-	✓
FOLFIRI+afibercept	✓	-	✓	✓	✓
FOLFIRI+bewacyzumab	-	✓	✓	✓✓	✓✓
FOLFIRI+cetuksymab	-	-	✓	✓✓	✓
FOLFIRI+panitumumab	-	-	✓	✓✓	✓
FOLFIRI+ramucyrumab	-	-	✓	✓	✓
FOLFOX	✓	✓	✓	-	✓
FOLFOX+bewacyzumab	✓	✓	✓	✓✓	✓
FOLFOX+cetuksymab	-	-	-	✓✓	✓
FOLFOX+panitumumab	-	-	-	✓✓	✓
FOLFOXIRI	-	✓	✓	-	-
FOLFOXIRI+bewacyzumab	-	✓	✓	-	-
Irynotekan	✓	✓	✓	-	✓
Irynotekan+afibercept	-	-	✓	-	✓
Irynotekan+bewacyzumab	-	-	✓	-	✓✓
Irynotekan+cetuksymab	-	-	✓	✓✓(III)	✓
Irynotekan+oksaliplatyna	-	-	-	-	-
Irynotekan+oksaliplatyna+bewacyzumab	-	-	-	-	✓
Irynotekan+panitumumab	-	-	✓	-	✓
Irynotekan+ramucyrumab	-	-	✓	-	✓
Kapecytabina	✓	✓	-	-	-
Kapecytabina+bewacyzumab	-	✓	-	-	-
Niwolumab	-	-	✓	-	✓
Niwolumab+ipilimumab	-(a)	-	✓	-(a)	✓
Panitumumab	✓ (III)	✓	✓	✓(III)	-
Panitumumab+dabrafenib+trametynib	-	✓	-	-	-
Pembrolizumab	-	✓	✓	-	✓✓
Raltitrexed	-	✓	-	-	-
Regorafenib	✓ (III)	✓	✓(III)	✓✓(III)	✓
Trastuzumab+lapatynib	-	-	-	-	✓
Trastuzumab+pertuzumab	-	-	-	-	✓
Triflurydyna+typiracyl	-	✓	✓(III)	✓✓(III)	✓
Triflurydyna+typiracyl+bewacyzumab	-	-	-	-	✓

✓ – schemat zalecany; ✓✓ – schemat preferowany; (III) – od III linii leczenia; niezależnie od dMMR/MSI-H, wyłącznie dla dMMR/MSI-H

a) Powodem braku zaleceń publikacja wytycznych przed rejestracją leku.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Status refundacyjny w Polsce

Spośród opcji terapeutycznych wymienianych przez wytyczne, substancje czynne mające zastosowanie w leczeniu mCRC obecnie finansowane ze środków publicznych obejmują:

- w ramach katalogu chemioterapii: 5-fluorouracyl, irynotekan, leukoworynę³ (folinian wapnia), kapecytabinę, oksaliplatynę,
- w ramach programu lekowego B.4: aflibercept, bewacyzumab, cytuksymab, panitumumab, triflurydynę+typiracyl (Rozdz. Aneks A, Tabela 43, Tabela 44 [10]).

W I linii leczenia mCRC finansowane są w Polsce schematy zawierające w składzie lek z grupy anti-EGFR, tj. cetuksymab i panitumumab i stosowane w skojarzeniu ze schematami chemioterapii FOLFOX i FOLFIRI. Terapie te przeznaczone są dla pacjentów z brakiem mutacji w genach KRAS i NRAS oraz BRAF. U chorych z obecnością którejkolwiek z ww. mutacji refundowana jest natomiast terapia z wykorzystaniem anti-VEGF: bewacyzumab + FOLFIRI, przy czym koniecznym warunkiem do jej otrzymania jest wcześniejsze leczenie uzupełniające schematem zawierającym oksaliplatynę we wcześniejszych stadiach nowotworu [10].

W II linii leczenia mCRC pacjenci, u których w I linii leczenia nie stosowano schematu zawierającego bewacyzumab, a w I linii leczenia mCRC otrzymali schemat zawierający irynotekan, niezależnie od statusu zaburzeń molekularnych KRAS, RAS i BRAF kwalifikują się do terapii skojarzonej FOLFOX+bewacyzumab. Z kolei u pacjentów z udokumentowaną nieskutecznością fluoropirymidyny i oksaliplatyny w I linii mCRC możliwe jest zastosowanie schematu aflibercept + FOLFIRI [10].

W III linii leczenia, u pacjentów z mCRC z brakiem mutacji w genach KRAS, NRAS i BRAF finansowana ze środków publicznych jest monoterapia cetuksymabem i panitumumabem, pod warunkiem braku leczenia tymi lekami w uprzednich liniach. U chorych, z nieskutecznością chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie oraz anti-VEGF i anti-EGFR lub brakiem możliwości zastosowania powyższych metod, w III lub IV linii terapeutycznej stosowane jest złożenie triflurydyna/typiracyl (Rysunek 8) [10].

Aktualnie w Polsce nie są refundowane żadne leki ukierunkowane na MSI-H/dMMR [10].

³ Leukoworyna (folinian wapnia) jest ponadto refundowana również w nowotworach złośliwych w ramach listy leków dostępnych w aptece na receptę.

Rysunek 8.
Podsumowanie refundowanych w Polsce metod leczenia mCRC w zależności od linii

	Anty-EGFR	Anty-VEGF		Inne	Chemioterapia
I linia	FOLFIRI / FOLFOX + PAN / CET (brak mutacji RAS i BRAF)	FOLFIRI + BEV (obecna mutacja KRAS lub NRAS; wymóg uprzedniego leczenia OXA w ramach leczenia uzupełniającego)		X	LVFU2, CPE, FOLFIRI, FOLFOX, FOLFOXIRI, CAPOX, IRI+OXA
II linia	X	FOLFIRI + AFL (niepowodzenie OXA w I linii)	FOLFOX-4 + BEV (brak leczenia BEV w I linii)	X	LVFU2, CPE, FOLFIRI, FOLFOX, FOLFOXIRI, CAPOX, IRI+OXA
III linia	PAN/CET w monoterapii (brak mutacji RAS i BRAF i uprzedniego anty-EGFR)	X	X	TRI/TYP (po IRI, OXA, 5-FU, anty-VEGF, anty-EGFR lub brak możliwości ich stosowania)	LVFU2, CPE, FOLFIRI, FOLFOX, FOLFOXIRI, CAPOX, IRI+OXA
IV linia	X	X	X	TRI/TYP (po IRI, OXA, 5-FU, anty-VEGF, anty-EGFR lub brak możliwości ich stosowania)	LVFU2, CPE, FOLFIRI, FOLFOX, FOLFOXIRI, CAPOX, IRI+OXA
V i kolejne linie	X	X	X	X	LVFU2, CPE, FOLFIRI, FOLFOX, FOLFOXIRI, CAPOX, IRI+OXA

5-FU – 5-fluorouracyl; AFL – aflibercept; BEV – bewacyzumab; CET – cetuksymab; CPE – kapecytabina; IRI – irynotekan; OXA – oksaliplatyna; PAN – panitumumab; TRI/TYP – triflurydyna/typiracyl
Okrągła strzałka oznacza możliwość powtórzenia schematu terapeutycznego w przypadku progresji, o ile wcześniej uzyskano odpowiedź na leczenie / stabilizację nowotworu.

4.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA odnośnie do finansowania ze środków publicznych terapii złożonej z niwolumabu i ipilimumabu w leczeniu mCRC u dorosłych pacjentów z dMMR/MSI-H, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej o fluoropirymidynę. W tym celu przeszukano strony uznanych agencji HTA działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Kanady (CADTH) oraz Francji (HAS).

Do chwili obecnej zasadność finansowania wnioskowanej terapii oceniono w NICE i HAS, natomiast w przypadku agencji SMC ocena pozostaje w toku. Na stronie AOTMiT, CADTH i PBAC nie odnaleziono rekomendacji w sprawie finansowania wnioskowanej interwencji (Tabela 17).

NICE w 2021 r. wydała **pozytywną** opinię w sprawie finansowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu mCRC z dMMR/MSI-H, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej o fluoropirymidynę:

- Decyzję uzasadniono istnieniem niezaspokojonej potrzeby terapeutycznej we wnioskowanej populacji oraz wynikami badania klinicznego (CheckMate 142), które sugerowały, że zastosowanie ww. leczenia może przyczynić się do wydłużenia przeżycia chorych. Pomimo braku bezpośrednich dowodów naukowych, porównujących wnioskowaną terapię ze standardem postępowania (FOLFOX, FOLFIRI, triflurydyna/typiracyl i BSC), przeprowadzone porównania pośrednie wskazują, że leczenie niwolumabem z ipilimumabem znacząco wydłuża przeżycie całkowite i wolne od progresji.
- Ponadto agencja uznała, wnioskowaną terapię za efektywną kosztowo w porównaniu ze wszystkimi komparatorami.
- Co więcej w rekomendacji zawarto również stwierdzenie, że populacja badania CheckMate 142 jest reprezentatywna dla wnioskowanej populacji, a terapia niwolumabem z ipilimumabem spełnia kryteria stosowanych u schyłku życia (*end of life treatment*) i wydłuża przeżycie pacjentów o co najmniej 3 miesiące [65].

HAS w 2021 r. wydała dwie rekomendacje w sprawie finansowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu mCRC z dMMR/MSI-H, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej o fluoropirymidynę:

- Rekomendacją **pozytywną** w ramach leczenia szpitalnego objęto wyłącznie pacjentów niepoddanych uprzednio immunoterapii, natomiast negatywną – pacjentów, u których w uprzednich liniach leczenia zastosowano immunoterapię.
- Decyzję pozytywną uzasadniono wykazanymi umiarkowanymi korzyściami terapeutycznymi u pacjentów uprzednio niepoddanych immunoterapii w badaniu klinicznym fazy II (CheckMate 142), w tym wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie oraz wydłużenie przeżycia, co zwykle nie jest obserwowane w tej grupie pacjentów w przypadku braku leczenia. Decyzja ta została podjęta pomimo niepewności związanej z wielkością efektu korzyści klinicznej z powodu braku porównania bezpośredniego, ograniczeń metodologicznych porównania pośredniego oraz dużej częstości

występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 oraz ciężkich u pacjentów uczestniczących w badaniu.

- Decyzję negatywną w podgrupie pacjentów uprzednio poddanych immunoterapii uzasadniono natomiast brakiem wystarczających dowodów uzasadniających zastosowanie wnioskowanego leczenia w tej grupie.
- Komisja dodała również, że dokona ponownej oceny wniosku w przyszłości po opublikowaniu wyników badania III fazy (CA2098HW), spodziewanych na przełomie 2023/2024 r. [66].

Ponadto na stronie AOTMiT odnaleziono dwie **pozytywne** rekomendacje w sprawie finansowania niwolumabu w monoterapii w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) we wskazaniach obejmujących leczenie mCRC.

- Pierwszy wniosek dotyczył możliwości zastosowania niwolumabu u pacjenta z rakiem jelita grubego (ICD-10: C18) z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej i mutacją genu KRAS po czterech liniach leczenia (FOLFIRI, FOLFOX+bewacyzumab, kapecytabina + mitomycyna, triflurydyna + typiracyl), natomiast drugi – u chorego z rakiem zgięcia esiczo-odbytniczego (ICD-10: C19) w stadium uogólnionym, z mutacją genu KRAS i niestabilnością mikrosatelitarną, po uprzednim stosowaniu radioterapii paliatywnej, schematu FOLFIRI oraz triflurydyny z typiracylem [67, 68].
- Pozytywne decyzje uzasadniono zaleceniami zawartymi w wytycznych praktyki klinicznej oraz wynikami badania CheckMate 142, zgodnie z którymi zastosowanie niwolumabu przyczyniło się do uzyskania odpowiedzi na leczenie u 31% chorych z dMMR/MSI-H, a wskaźniki 12-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniosły 73% [67, 68]. Dla porównania, wyniki dla kohorty badania CheckMate 142, leczonej terapią skojarzoną niwolumabem z ipilimumabem były znacząco wyższe i wynosiły odpowiednio 58% i 85% [13].

Wobec powyższego można przypuszczać, iż w przypadku złożenia wniosku o finansowanie w ramach RDTL niwolumabu z ipilimumabem, decyzja agencji byłaby również pozytywna, ze względu na wyższą skuteczność terapii złożonej nad monoterapią niwolumabem.

Tabela 17.
Rekomendacje wybranych agencji HTA dla wnioskowanej interwencji

Terapia	AOTMiT	NICE	SMC	HAS		CADTH	PBAC
Niwolumab+ipilimumab	BR ^a	PR [65]	W toku ^b	PR ^c [66]	NR ^d [66]	BR	BR

PR – pozytywna rekomendacja, NR – negatywna rekomendacja, BR – brak rekomendacji

a) W 2020 r. AOTMiT wydał dwie pozytywne rekomendacje w sprawie finansowania niwolumabu w monoterapii w leczeniu CRC. Szczegóły przedstawiono w tekście powyżej.

b) Rekomendacja w trakcie opracowywania. Spodziewana data publikacji rekomendacji: 12 grudnia 2021 r.

c) Dotyczy pacjentów niepoddanych uprzednio immunoterapii.

d) Dotyczy pacjentów poddanych uprzednio immunoterapii.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>

5. Aktualna praktyka kliniczna

W niniejszym rozdziale przedstawiono rozpowszechnienie opcji terapeutycznych stosowanych u pacjentów z mCRC w oparciu o dane NFZ dotyczące realizacji programu lekowego B.4, udostępnione w serwisie IKAR pro⁴ [10, 32].

Według danych pozyskanych z serwisu IKAR pro, w 2020 r. bewacyzumab w I i II linii leczenia mCRC zastosowano u 1 351 chorych, aflibercept w II linii – u 370 chorych, cetuksymab w I i III linii – u 1 572 chorych, panitumumab w I i III linii u 956 chorych, natomiast triflurydynę/typiracyl w III i IV linii – u 1 845 chorych (Tabela 18).

Tabela 18.
Liczba pacjentów otrzymujących świadczenia w ramach programu lekowego B.4 [32]

Substancja	Data wejścia do programu	Linia leczenia mCRC	Liczba pacjentów leczonych w roku:			
			2018	2019	2020	I połowa 2021
Aflibercept	01-07-2017	II	136	297	370	282
Bewacyzumab	01-05-2012	I, II	1 384	1 396	1 351	912
Cetuksymab	01-05-2012	I, III	1 352	1 483	1 572	1 194
Panitumumab	01-05-2012	I, III	1 069	1 058	956	703
Triflurydyna/typiracyl	01-11-2019	III, IV	-	275	1 845	1 002

⁴ Interaktywne Kompedium Analiz Refundacyjnych z PROgnozowaniem – serwis umożliwiający dostęp do danych refundacyjnych i sprzedażowych.

6. Definiowanie problemu decyzyjnego

6.1. Populacja

- Dorośli pacjenci z rakiem jelita grubego z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H), po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej o fluoropirymidynę, którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego (Rozdz. 4.2).

Populację docelową stanowią pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego z dMMR/MSI-H. Jest to grupa chorych cechująca się złym rokowaniem i wyższym ryzykiem zgonu niż chorzy nieposiadający ww. zaburzeń molekularnych. Jak wskazują dostępne dowody naukowe, skrócone przeżycie tej grupy chorych wynika z oporności na standardowo stosowane leczenie, a obecność ww. zaburzeń jest czynnikiem predysponującym pacjentów do zastosowania immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów punktu kontrolnego. Obecnie brak jest finansowanych ze środków publicznych terapii dla tej grupy chorych, a dostępne metody leczenia są niewystarczające, przez co pacjenci ci pozostają w stanie niezaspokojonej potrzeby terapeutycznej (Rozdz. 1.2).

6.2. Interwencja

- Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®), w dawkowaniu zgodnym z ChPL [57].

6.3. Komparator

- Standard postępowania w raku jelita grubego (SoC, standard of care), rozumiany jako najlepsze postępowanie terapeutyczne refundowane w Polsce, uzależnione od rodzaju poprzedniego leczenia oraz statusu zaburzeń molekularnych w genach RAS i BRAF, tj.:
 - chemioterapia oparta o fluoropirymidynę (5-fluorouracyl, kapecytabina)
 - w monoterapii,
 - w skojarzeniu z irynotekaniem i/lub oksaliplatyną i/lub leczeniem biologicznym anty-EGFR (cetuksymab, panitumumab) lub anty-VEGF (bewacyzumab, aflibercept)
 - terapia oparta o triflurydynę/typiracyl,
 - anty-VEGF w monoterapii (cytuksymab, panitumumab).

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje stanowiące istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [69, 70].

Zgodnie z zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej, u pacjentów z mCRC z obecnością dMMR/MSI-H, po uprzedniej terapii opartej o fluoropirymidynę preferowane jest stosowanie immunoterapii z wykorzystaniem inhibitorów punktu kontrolnego, m.in. niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem. Na chwilę obecną żaden z tych leków dedykowany pacjentom z dMMR/MSI-H nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w żadnej linii leczenia mCRC.

W przypadku braku dostępu do ww. leków u pacjentów z mCRC z obecnością dMMR/MSI-H stosuje się nieukierunkowaną na dMMR/MSI-H terapię systemową, dobraną w zależności od obecności innych zaburzeń molekularnych oraz rodzaju wcześniej zastosowanego leczenia. W populacji docelowej analiz możliwości terapeutyczne obejmują refundowane w Polsce alternatywną chemioterapię opartą o 5-fluoropirymidynę, irynotekan lub oksaliplatynę w monoterapii lub odpowiednim skojarzeniu, w tym również z czynnikami anty-VEGF (bewacyzumab, aflibercept) lub anty-EGFR (cytuksymab, panitumumab). Z kolei w dalszych liniach leczenia (III, IV) możliwe do zastosowania w Polsce opcje terapeutyczne ograniczone są do chemioterapii, triflurydyny/typiracylu, oraz monoterapii anty-EGFR.

Populacja docelowa analiz obejmuje pacjentów w różnych liniach leczenia choroby zaawansowanej, stąd komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest komparator złożony – czyli standard postępowania obejmujący terapie refundowane w Polsce w leczeniu mCRC, obejmujące przekrój chemioterapii i różnego, zależącego od linii terapii leczenia celowanego.

6.4. Punkty końcowe

Punkty końcowe odnoszące się do:

- przeżycia całkowitego (OS),
- przeżycia wolnego od progresji (PFS),
- odpowiedzi na leczenie (ORR) i czasu jej trwania,
- jakości życia pacjentów (ocenianej na podstawie kwestionariuszy QLQ-C30, EQ-5D),
- bezpieczeństwa terapii (zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ogółem, zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia profilu bezpieczeństwa).

6.5. Metodyka

- Badania randomizowane i nierandomizowane z/bez grupy kontrolnej,

- Badania pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej,
- Przeglądy systematyczne.

6.6. Podsumowanie

Tabela 19.
Schemat PICO

Obszar	Definicja	
Populacja	Dorośli pacjenci z rakiem jelita grubego (CRC) z zaburzeniami mechanizmu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H), po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej o fluoropirymidynę, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.	
Oceniana interwencja	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (NIV+IPI), w dawkowaniu zgodnym z ChPL.	
Komparatory	Standard postępowania (SoC), rozumiany jako najlepsze postępowanie terapeutyczne uzależnione od rodzaju poprzedniego leczenia oraz statusu zaburzeń molekularnych w genach <i>RAS</i> i <i>BRAF</i> , tj.: <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia oparta o fluoropirymidynę (5-fluorouracyl, kapecytabina) <ul style="list-style-type: none"> ◦ w monoterapii, ◦ w skojarzeniu z irynotekaniem i/lub oksaliplatyną i/lub leczeniem biologicznym anty-EGFR (cetuksymab, panitumumab) lub anty-VEGF (bewacyzumab, aflibercept); • chemioterapia oparta o triflurydynę/typiracyl; • anty-VEGF w monoterapii (cytuksymab, panitumumab). 	
Punkty końcowe	Analiza skuteczności	<ul style="list-style-type: none"> • Punkty końcowe odnoszące się do przeżycia całkowitego (OS, <i>overall survival</i>), • Punkty końcowe odnoszące się do przeżycia wolnego od progresji (PFS, <i>progression-free survival</i>), • Punkty końcowe odnoszące się do odpowiedzi na leczenie (ORR, <i>overall response rate</i>), • Jakość życia (oceniana na podstawie kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30, EQ-5D)
	Analiza bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane (AE, <i>adverse events</i>) ogółem, • Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, <i>serious adverse events</i>) ogółem, • Zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia profilu bezpieczeństwa, • Ekspozycja na leczenie.

7. Charakterystyka interwencji oraz komparatorów

Interwencja: niwolumab+ipilimumab

- niwolumab, ipilimumab

Komparator: standard postępowania

- 5-fluorouracyl, leukoworyna (folinian wapnia), irynotekan, oksaliplatyna, kapecytabina, bewacyzumab, aflibercept, cetuksymab, panitumumab, triflurydyna/typiacyl*

*W opisie charakterystyk poszczególnych substancji terapeutycznych, wchodzących w skład standardu postępowania uwzględniono wyłącznie preparaty refundowane, za wyjątkiem sekcji dostępnych preparatów na rynku.

7.1. Niwolumab

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (kod ATC: L01XC17) [57].

Mechanizm działania: niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci-1 (PD-1), blokując tym samym oddziaływanie receptora z jego ligandami (PD-L1, PD-L2). Receptor PD-1 uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T i jest ich ujemnym regulatorem aktywności. Przyłączenie się do receptora PD-1 jego ligandów, ulegających ekspresji na powierzchni komórek nowotworów lub występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin, co tym samym hamuje odpowiedź nowotworową. Zastosowanie niwolumabu nasila odpowiedź limfocytów T, w tym ich odpowiedź przeciwnowotworową [57].

Wskazania do stosowania: niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany **w leczeniu raka jelita grubego, w tym odbytnicy**, u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie [57].

Pozostałe wskazania dla stosowania niwolumabu obejmują leczenie czerniaka (w tym leczenie uzupełniające), niedrobnokomórkowego raka płuca, złośliwego międzybłoniaka opłucnej, raka nerkowokomórkowego, klasycznego chłoniaka Hodgkina, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, raka urotelialnego, płaskonabłonkowego raka przełyku (szczegóły dostępne w ChPL) [57].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [57].

Dawkowanie i sposób podawania: terapię niwolumabem powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów. W leczeniu mCRC niwolumab podaje się w skojarzeniu z ipilimumabem. Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg m.c. niwolumabu oraz 1 mg/kg m.c. ipilimumabu, co 3 tygodnie, w przypadku czterech pierwszych dawek. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem w dawce 240 mg co 2 tygodnie. Pierwszą dawkę niwolumabu w monoterapii należy podać 3 tygodnie po ostatniej dawce terapii skojarzonej (Tabela 20) [57].

Niwolumab podawany jest we wlewie dożylnym przez sterylny, niepirogenny filtr o małym stopniu wiązania białka i średnicy porów 0,2–1,2 µm. Wymaganą dawkę niwolumabu można podać bezpośrednio w postaci roztworu 10 mg/ml lub w rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). W pierwszej kolejności należy podać niwolumab, a następnie ipilimumab, przy użyciu osobnych worków infuzyjnych i filtrów. Czas trwania każdego z wlewów wynosi 30 minut. Podawanie niwolumabu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym i bolusie jest niedozwolone [57].

Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W przypadku terapii niwolumabem, u niektórych pacjentów na początkowych etapach leczenia obserwowano występowanie atypowych odpowiedzi (początkowe, przemijające zwiększenie wielkości guza lub niewielkich, nowych zmian, po których następowało zmniejszenie guza). Wobec powyższego zaleca się kontynuację leczenia u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym, aż do czasu potwierdzenia progresji choroby. Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki leku, natomiast w zależności od indywidualnej tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub czasowe przerwanie leczenia. W przypadku wstrzymania terapii niwolumabem konieczne jest również przerwanie stosowania ipilimumabu [57].

Tabela 20.
Schemat dawkowania i czas trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w mCRC [57]

Substancja czynna	Leczenie skojarzone (co 3 tyg. dla pierwszych 4 dawek)	Monoterapia
Niwolumab	3 mg/kg m.c. w ciągu 30 minut	240 mg co 2 tyg. w ciągu 30 minut
Ipilimumab	1 mg/kg m.c. w ciągu 30 minut	-

Działania niepożądane: bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21) [57].

Tabela 21.

Częste i bardzo częste działania niepożądane podczas leczenia niwolumabem 3 mg/kg m.c. w skojarzeniu z ipilimumabem 1 mg/kg w przypadku 4 pierwszych dawek, a następnie w monoterapii w raku nerkwokomórkowym oraz CRC z dMMR/MSI-H [57]

Częstość	Działania niepożądane
Często (≥1/100 do <1/10)	zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie spojówek, reakcja związana z wlewem dożylnym, nadwrażliwość, niewydolność nadnerczy ^a , zapalenie przysadki ^a , zapalenie tarczycy, cukrzyca ^a , odwodnienie, neuropatia obwodowa, niewyraźne widzenie, częstoskurcz, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy, zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, zapalenie trzustki, suchość w ustach, zapalenie żołądka, zapalenie wątroby ^a , rumień, łysienie, pokrzywka, zapalenie stawów, skurcze mięśni, słabość mięśniowa, niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek) ^a , ból, ból w klatce piersiowej, dreszcze, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała
Bardzo często (>1/10)	zakażenia dróg oddechowych, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zawroty głowy, nadciśnienie, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie, wysypka ^b , świąd, sucha skóra, bóle mięśniowo-szkieletowe ^c , ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy), zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AIAT, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia ^a , hipoglikemia, limfocytopenia, leukopenia, neutropenia ^a , małopłytkowość, niedokrwistość ^d , hiperkalcemia, hipokalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia

AIAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa

a) Notowano przypadki zagrożenia życia w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

b) Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniową, wysypkę świądową, wysypkę okolicy nosowej, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę kros kową, wysypkę grudkowo-złuszczającą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę uogólnioną, wysypkę złuszczającą, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypkę polekową i pemfigoid.

c) Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa.

d) Niedokrwistość jest terminem złożonym obejmującym, wśród innych przyczyn, niedokrwistość hemolityczną i niedokrwistość autoimmunologiczną.

Status rejestracyjny: niwolumab pod nazwą handlową Opdivo® został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 19 czerwca 2015 roku [57]. Terapia skojarzona niwolumabem i ipilimumabem w CRC z dMMR/MSI-H została zarejestrowana na podstawie decyzji Komisji Europejskiej z dnia 24 czerwca 2021 roku [11]. Produkt leczniczy Opdivo® wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [72].

Status refundacyjny: niwolumab (produkt leczniczy Opdivo®) nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu. Jest on natomiast refundowany i wydawany bezpłatnie w ramach programów lekowych:

- B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”,
- B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”,
- B.52 „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”,
- B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”,
- B.100 „Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)” [10].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Opdivo® (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG) – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, moc 10 mg/ml [72].

7.2. Ipilimumab

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC11 [58].

Mechanizm działania: ipilimumab poprzez wiązanie z antygenem-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4) blokuje hamujące sygnały dla limfocytów T, zwiększając tym samym liczbę aktywowanych limfocytów T efektorowych, które mobilizują limfocyty T do bezpośredniego ataku immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym. Ponadto ipilimumab selektywnie zmniejsza liczbę limfocytów T regulatorowych w guzie, co prowadzi do zwiększenia proporcji limfocytów T efektorowych do limfocytów T regulatorowych wewnątrz guza, powodując śmierć komórek nowotworowych [58].

Wskazania do stosowania: ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany **w leczeniu raka jelita grubego, w tym odbytnicy**, u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie [58].

Ponadto ipilimumab wskazany jest w leczeniu zaawansowanego czerniaka, raka nerkowokomórkowego, niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka płucnej (szczegóły w ChPL) [58].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [58].

Dawkowanie: leczenie ipilimumabem powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści z doświadczeniem w leczeniu nowotworów. W leczeniu mCRC podaje się 4 dawki ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem. Zalecana dawka dla czterech pierwszych podań wynosi 3 mg/kg m.c. niwolumabu oraz 1 mg/kg m.c. ipilimumabu, co 3 tygodnie. W drugiej fazie leczenia mCRC, stosuje się wyłącznie monoterapię niwolumabem – szczegóły opisano w Rozdz. 7.1.

Ipilimumab należy podawać we wlewie dożylnym bez rozcieńczenia lub po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) do stężenia 1–4 mg/ml. W pierwszej kolejności należy podać niwolumab, a następnie ipilimumab, przy użyciu osobnych worków infuzyjnych i filtrów. Czas trwania każdego z wlewów wynosi 30 minut. Podawanie ipilimumabu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym i bolusie jest niedozwolone [57].

Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki leku, natomiast w zależności od indywidualnej tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub czasowe przerwanie leczenia. W przypadku wstrzymania terapii ipilimumabem konieczne jest również przerwanie stosowania niwolumabu [57].

Działania niepożądane: bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane związane ze stosowaniem ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21) [57].

Tabela 22.

Często i bardzo często występujące działania niepożądane podczas leczenia ipilimumabem 1 mg/kg m.c. w skojarzeniu z niwolumabem 3 mg/kg w przypadku 4 pierwszych dawek, a następnie niwolumabem w monoterapii w raku nerkowokomórkowym oraz CRC z dMMR/MSI-H [57]

Częstość	Działania niepożądane
Często (≥1/100 do <1/10)	zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie spojówek, reakcja związana z wlewem dożylnym, nadwrażliwość, niewydolność nadnerczy ^a , zapalenie przysadki ^a , zapalenie tarczycy, cukrzyca ^a , odwodnienie, neuropatia obwodowa, niewyraźne widzenie, częstoskurcz, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy, zapalenie jelita grubego, zapalenie jamy ustnej, zapalenie trzustki, suchość w ustach, zapalenie żołądka, zapalenie wątroby ^a , rumień, łysienie, pokrzywka, zapalenie stawów, skurcze mięśni, słabość mięśniowa, niewydolność nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek) ^a , ból, ból w klatce piersiowej, dreszcze, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała
Bardzo często (>1/10)	zakażenia dróg oddechowych, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zawroty głowy, nadciśnienie, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcie, wysypka ^b , świąd, sucha skóra, bóle mięśniowo-szkieletowe ^c , ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk (w tym obrzęk obwodowy), zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AIAT, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia ^a , hipoglikemia, limfocytopenia, leukopenia, neutropenia ^a , małopłytkowość, niedokrwistość ^d , hiperkalcemia, hipokalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia

AIAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa

a) Notowano przypadki zagrożenia życia w trwających lub zakończonych badaniach klinicznych.

b) Wysypka jest złożonym terminem obejmującym wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę rumieniową, wysypkę świądową, wysypkę okolomieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę odropodobną, wysypkę grudkową, wysypkę kros kową, wysypkę grudkowo-złuszczającą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę uogólnioną, wysypkę złuszczającą, zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypkę polekową i pemfigoid.

c) Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn i bóle kręgosłupa.

d) Niedokrwistość jest terminem złożonym obejmującym, wśród innych przyczyn, niedokrwistość hemolityczną i niedokrwistość autoimmunologiczną.

Status rejestracyjny: ipilimumab został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej pod nazwą handlową Yervoy® dnia 13 lipca 2011 r. [57]. Terapia skojarzona ipilimumabu z niwolumabem w CRC z dMMR/MSI-H została zarejestrowana na podstawie decyzji Komisji Europejskiej z dnia 24 czerwca 2021 roku [12]. Produkt leczniczy Yervoy® wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [72].

Status refundacyjny w Polsce: obecnie ipilimumab (produkt leczniczy Yervoy®) jest finansowany ze środków publicznych wyłącznie w ramach programu lekowego B.56 Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43) [10].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Yervoy® (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG) – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, moc 5 mg/ml [72].

7.3. 5-Fluorouracyl

Grupa farmakoterapeutyczna: antymetabolity, kod ATC: L01BC02 [73–75].

Mechanizm działania: 5-fluorouracyl jest antymetabolitem, antagonistą zasad pirymidynowych, wpływającym na syntezę DNA i hamującym podziały komórkowe. Swoją aktywność przeciwnowotworową uzyskuje dopiero po enzymatycznym przekształceniu w aktywne formy ufosforylowane (5-fluorourydynę i 5-fluorodezoksyurydynę) [73–75].

Wskazania do stosowania: produkt leczniczy 5-Fluorouracil-Ebewe wskazany jest w monoterapii lub terapii skojarzonej w leczeniu nowotworów złośliwych, szczególnie raka piersi i **okrężnicy i odbytnicy**, żołądka i trzustki [73]. Produkt leczniczy Fluorouracil medac jest wskazany w leczeniu wspomagającym i paliatywnym raka piersi i **raka okrężnicy**, samodzielnie lub w leczeniu skojarzonym [75]. Produkt leczniczy Fluorouracil Accord jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu **raka jelita grubego z przerzutami**, jako leczenie uzupełniające raka okrężnicy i odbytnicy oraz w leczeniu zaawansowanego raka: żołądka, trzustki, przełyku, a także: w leczeniu raka piersi zaawansowanego lub z przerzutami; jako leczenie uzupełniające pierwotnego, operacyjnego, inwazyjnego raka piersi; w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi u pacjentów wcześniej nieleczonych; w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub miejscowo nawracającego [74].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, zahamowanie czynności szpiku kostnego, zwłaszcza po radioterapii lub leczeniu innymi lekami przeciwnowotworowymi, ciąża i karmienie piersią, niedawne lub jednoczesne, leczenie brywudyną, rozpoznany całkowity niedobór dehydrogenazy dihydropirimidyny [73–75], ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek, choroby zakaźne o ciężkim przebiegu (np. półpasiec, ospa wietrzna) [73, 74], niezłośliwe zmiany nowotworowe [74, 75], ciężkie wyniszczenie, stężenie bilirubiny w osoczu powyżej 85 $\mu\text{mol/l}$, znaczące zmiany w składzie krwi, krwotoki, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego, ciężka biegunka [73], ciężkie osłabienie [75], homozygotyczność pod względem dehydrogenazy dihydropirimidyny, ciężki stan ogólny, leczenie sorywudyną i innymi analogami nukleozydowymi [74].

W trakcie leczenia 5FU nie należy stosować szczepionek zawierających żywe drobnoustroje oraz unikać kontaktu ze szczepionkami przeciw wirusowi polio (w tym z osobami, którym podano takie szczepionki) [73].

Dawkowanie i sposób podawania: dawkowanie i schemat leczenia dobierany jest indywidualnie w zależności od stanu pacjenta, rodzaju guza oraz schematu terapeutycznego (monoterapia, leczenie skojarzone z innymi lekami). Zaleca się by terapię 5-fluorouracylem rozpocząć w szpitalu, a dawkowanie ustala się indywidualnie na podstawie masy ciała chorego, przy czym w przypadku osób otyłych, posiadających obrzęki lub inną postać zatrzymania płynów, do obliczeń stosuje się prawidłową masę ciała. Produkty lecznicze 5-Fluorouracil-Ebewe oraz Fluorouracil medac przeznaczone są do podania w postaci wlewu dożylnego lub dotętniczego albo we wstrzyknięciu dożylnym, natomiast preparat Fluorouracil Accord w postaci wstrzyknięcia dożylnego, infuzji lub ciągłym wlewie dożylnym [73–75].

U pacjentów z rakiem jelita grubego zalecane jest stosowanie 5-fluorouracylu z kwasem folinowym (leukoworyną). Powszechne stosowane schematy łączą podawanie 5-fluorouracylu z kwasem folinowym oraz innymi chemioterapeutykami, jak irynotekan i/lub oksaliplatyna. Zazwyczaj dawka 5-fluorouracylu wynosi 200–600 mg/m^2 p.c., przy czym całkowita dawka dobową preparatu nie powinna przekraczać 1 g. W zależności od zastosowanego schematu, podawanie 5-fluorouracylu może być powtarzane co tydzień, co dwa tygodnie lub raz na miesiąc [73–75].

Działania niepożądane: szczególne działania niepożądane związane z podawaniem 5-fluorouracylu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23) [73–75].

Tabela 23.
Często i bardzo często występujące działania niepożądane obserwowane podczas terapii 5-fluorouracyłem [73–75]

Preparat	Działania niepożądane występujące	
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
5-Fluorouracil-Ebewe	zakażenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego (leukopenia, neutropenia, małopłytkowość), niedokrwistość, hiperurykemia, zmiany w zapisie EKG typowe dla niedokrwienia, skurcz oskrzeli, krwawienie z nosa, zapalenie błon śluzowych (zapalenie jamy ustnej, gardła, przełyku, odbytnicy), jadłowstręt, (wodnista) biegunka, nudności, wymioty, łysienie, zespół dłoniowo-podeszwy z zaburzeniami czucia, zaczerwienieniem, obrzękiem, bólem i złuszczeniem się skóry na dłoniach i podeszwach stóp, opóźnione gojenie się ran, wyczerpanie, uogólnione osłabienie, zmęczenie i brak energii, gorączka	zahamowanie czynności układu odpornościowego ze zwiększoną częstością zakażeń, gorączka neutropeniczna, przemijający odwracalny zespół mózdkowy obejmujący bezwład, przemijający stan splątania oraz zaburzenia ruchowe pochodzenia pozapiramidowego i zaburzenia pochodzenia korowego ustępujące zwykle po odstawieniu 5-fluorouracylu, dławicowy ból w klatce piersiowej
Fluorouracil Accord	zahamowanie czynności szpiku kostnego, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, agranulocytoza, niedokrwistość, pancytopenia, skurcz oskrzeli, immunosupresja z nasilonym ryzykiem zakażeń, zakażenia, hiperurykemia, nieprawidłowe EKG z objawami niedokrwienia, zapalenie błony śluzowej (zapalenie jamy ustnej, zapalenie gardła, zapalenie odbytnicy), jadłowstręt, wodnista biegunka, nudności, wymioty, łysienie, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwa, opóźnione gojenie się ran, krwawienie z nosa, złe samopoczucie, osłabienie, zmęczenie	gorączka neutropeniczna, ból w klatce piersiowej podobny do dławicy piersiowej
Fluorouracil medac	zakażenia, leukopenia, zahamowanie czynności szpiku, granulocytopenia, trombocytopenia, anemia, pancytopenia, immunosupresja, biegunka, nudności, wymioty, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej, łysienie, zespół dłoniowo-podeszwy, gorączka, zmęczenie	gorączka neutropeniczna, zapalenie spojówek, bóle w klatce piersiowej, tachykardia, zmiany w obrazie EKG, dławica piersiowa

Status rejestracyjny: statusy rejestracyjne produktów leczniczych zawierających 5-fluorouracyl przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 24) [32, 72–75].

Tabela 24.
Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających 5-fluorouracyl [32, 72–75]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Data ostatniego przedłużenia	Kategoria dostępności
5-Fluorouracil-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG	28.10.1999	09.01.2013	Rp
Fluorouracil Accord	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	24.03.2010	-	Rp
Fluorouracil medac	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	25.02.2000	15.05.2014	Rp

Rp – lek wydawany z przepisu lekarza

Status refundacyjny w Polsce: obecnie w leczeniu nowotworów złośliwych jelita grubego, w tym odbytnicy, finansowane ze środków publicznych są preparaty: 5-Fluorouracil-Ebewe, Fluorouracil Accord i Fluorouracil medac w ramach katalogu chemioterapii C.26. Preparaty te wydawane są bezpłatnie [10].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce⁵:

- 5-Fluorouracil-Ebewe (Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG) – roztwór do wstrzykiwań i infuzji, moc 500 mg
- Fluorouracil Accord (Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.) – roztwór do wstrzykiwań i infuzji, moc 50 mg/ml
- Fluorouracil medac (medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH) – roztwór do wstrzykiwań, moc 50 mg/ml [72].

7.4. Leukoworyna (folinian wapnia / l-folinian disodu)

Grupa farmakoterapeutyczna: odtrutki stosowane w leczeniu przeciwnowotworowym, kod ATC: V03AF03 [76–78]

Mechanizm działania: folinian wapnia i l-folinian disodu to aktywne postaci kwasu folinowego i koenzymy w procesie biosyntezy kwasów nukleinowych podczas leczenia cytotoksycznego. Folinian wapnia i l-folinian disodu biochemicznie modulują działanie fluoropirymidyny (5-fluorouracyl), zwiększając jego działanie cytotoksyczne poprzez hamowanie aktywności syntazy tymidylanowej, tj. enzymu uczestniczącego w biosyntezie pirymidyny [76–78].

Wskazania do stosowania: leukoworyna (folinian wapnia / l-folinian disodu) wskazana jest w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem w leczeniu cytostatycznym oraz w celu zmniejszenia toksyczności i neutralizowania działania antagonistów kwasu foliowego (takich jak metotreksat) w terapii cytotoksycznej oraz w przypadkach przedawkowania antagonistów kwasu foliowego u dorosłych i dzieci [76–78].

Dawkowanie i sposób podawania: nie ustalono dawki optymalnej dla leukoworyny w terapii złożonej z 5-fluorouracylem ze względu na to, iż może być stosowana w różnych dawkach i schematach dawkowania. Przykładowe sposoby dawkowania u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego z przerzutami są następujące:

- schemat dwutygodniowy: folinian wapnia w dawce 200 mg/m² p.c. / l-folinian disodu w dawce 100 mg/m² p.c. w dwugodzinnej infuzji dożylniej, następnie 5-fluorouracyl w dawce 400 mg/m² p.c. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) i w dawce 600 mg/m² p.c. w 22-godzinnej infuzji przez dwa kolejne dni (w dniu 1. i 2.), co 2 tygodnie;
- schemat tygodniowy: folinian wapnia w dawce 20 mg/m² p.c. / l-folinian disodu w dawce 10 mg/m² p.c. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym albo folinian wapnia w dawce 200 mg/m² p.c. do 500 mg/m² p.c. / l-folinian disodu w dawce 100 do 250 mg/m² p.c. w 2-godzinnej infuzji, oraz 5-fluorouracyl w dawce 500 mg/m² p.c. (bolus) w trakcie trwania (w środku) lub pod koniec infuzji folinianu wapnia;

⁵ W zestawieniu nie ujęto preparatów do stosowania zewnętrznie, na skórę.

- **schemat miesięczny:** folinian wapnia w dawce 20 mg/ m² p.c. / I-folinian sodu w dawce 10 mg/m² p.c. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym albo folinian wapnia w dawce 200 mg/m² p.c. do 500 mg/m² p.c. / I-folinian sodu w dawce 100 do 250 mg/m² p.c. w dwugodzinnej infuzji dożylny i 5-fluorouracyl (natychmiast) w dawce 425 mg/m² p.c. lub 370 mg/m² p.c. (bolus), przez 5 kolejnych dni [76–78].

W czasie leczenia skojarzonego z 5-fluorouracylem konieczne mogą być modyfikacje dawek i przerwy w dawkowaniu 5-fluorouracylu, wynikające ze stanu pacjenta, odpowiedzi klinicznej i ograniczającej dawkę toksyczności. Zmniejszenie dawki leukoworyny nie jest wymagane. Liczba cykli leczenia uzależniona jest od decyzji lekarza [76–78].

Preparat Calcium Folate Sandoz podaje się domięśniowo lub dożylnie bez rozcieńczenia lub w postaci infuzji po rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy lub 0,9% roztworze chlorku sodu. Folinianu wapnia nie należy podawać szybciej niż 160 mg/min we wstrzyknięciu domięśniowym ze względu na zawartość wapnia w roztworze. Preparat Calciumfolinat-Ebewe można podawać doustnie, domięśniowo lub dożylnie, przy czym dawki większe niż 50 mg podaje się parenteralnie, ze względu na wysycanie mechanizmu wchłaniania jelitowego folinianu wapnia. Z kolei preparat Levofolic podawany jest wyłącznie dożylnie [76–78].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, niedokrwistość złośliwa i inne rodzaje niedokrwistości spowodowane niedoborem witaminy B₁₂. Ponadto w skojarzeniu z 5-fluorouracylem I-folinian sodu nie jest wskazany w przypadku istniejących przeciwwskazań do stosowania 5-fluorouracylu oraz ciężkiej biegunki. Leczenia I-folinianem sodu nie wolno rozpoczynać ani kontynuować z objawami działania toksycznego na przewód pokarmowy, aż do całkowitego ustąpienia objawów [76–78].

Działania niepożądane: profil bezpieczeństwa w terapii złożonej z leukoworyny i 5-fluorouracylu zależy od zastosowanego schematu leczenia i nasilenia toksycznego działania 5-fluorouracylu. Szczegółowe zdarzenia niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 25) [76–78].

Tabela 25.

Często i bardzo często występujące działania niepożądane obserwowane podczas terapii leukoworyną z 5-fluorouracylem [76–78]

Preparat	Działania niepożądane występujące	
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Calciumfolinat-Ebewe	niewydolność szpiku kostnego, nudności**, wymioty**, ciężka biegunka o dużym nasileniu i odwodnienie wymagające leczenia szpitalnego, a nawet prowadzące do zgonu*, zapalenie błon śluzowych, w tym zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie czerwieni wargowej, zapalenie błony śluzowej gardła, zapalenie błony śluzowej przetyku, zapalenie błony śluzowej odbytu	zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej
Calcium folinate Sandoz		
Levofolic		

*Zaobserwowano w tygodniowym schemacie dawkowania.

**Zaobserwowano w miesięcznym schemacie dawkowania.

Status rejestracyjny: statusy rejestracyjne produktów leczniczych zawierających leukoworynę przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 26) [32, 72, 76–78].

Tabela 26.
Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających leukoworynę [32, 72, 76–78]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Data ostatniego przedłużenia	Kategoria dostępności
Calciumfolinat-Ebewe	Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG	27.03.1995	25.08.2010	Rp
Calcium folinate Sandoz	Sandoz GmbH	22.12.2016	-	Rp
Levofolic	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	21.05.2008	06.03.2013	Rp

Rp – lek wydawany z przepisu lekarza

Status refundacyjny w Polsce: obecnie ze środków publicznych w leczeniu nowotworów złośliwych jelita grubego, w tym odbytnicy, finansowane są preparaty: Calciumfolinat-Ebewe i Calcium folinate Sandoz w ramach katalogu chemioterapii C.0.02 oraz preparat Levofolic w ramach katalogu chemioterapii C.0.01. Preparat Calciumfolinat-Ebewe jest również refundowany w leczeniu nowotworów złośliwych w ramach listy otwartej (WLR A). Preparaty te wydawane są bezpłatnie [10].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Calcium Folate Kabi (Fresenius Kabi Deutschland GmbH) – roztwór do wstrzykiwań / infuzji, moc 10 mg/ml
- Calciumfolinat-Ebewe (Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG) – kapsułki twarde, moc 15 mg
- Calcium folinate Sandoz (Sandoz GmbH) – roztwór do wstrzykiwań i infuzji, moc 10 mg/ml
- Levofolic (medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH) – roztwór do wstrzykiwań / infuzji, moc 50 mg/ml [72].

7.5. Irynotekan

Grupa farmakoterapeutyczna: leki cytostatyczne, inhibitory topoizomerazy I, kod ATC: L01XX19 [79–81]

Mechanizm działania: irynotekan jest pochodną kamptotecyny, która jest wybiórczym inhibitorem topoizomerazy I, tj. enzymu biorącego udział w procesie replikacji DNA. Irynotekan wraz ze swoim aktywnym metabolitem – SN-38 – wiąże się odwracalnie z kompleksem składającym się z topoizomerazy I i DNA. Połączenie to powoduje zmiany w jednoniciowym DNA, które blokują widełki replikacji DNA oraz odpowiada za cytotoksyczność. Działanie cytotoksyczne zależy od czasu i jest specyficzne dla fazy S [79–81].

Wskazania do stosowania: irynotekan wskazany jest do leczenia pacjentów z:

- zaawansowanym **rakiem jelita grubego** w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio chemioterapii z powodu zaawansowanej choroby nowotworowej;
- zaawansowanym **rakiem jelita grubego** w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia 5-fluorouracylem;

- w skojarzeniu z cetuksymabem w leczeniu pacjentów z rozсіяną postacią **raka jelita grubego**, którego komórki wykazują ekspresję receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem RAS typu dzikiego, którzy nie byli uprzednio leczeni z powodu raka jelita grubego z przerzutami lub po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego z zastosowaniem irynotekanu;
- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem w leczeniu pierwszego rzutu w leczeniu pacjentów z rozсіяną postacią **raka jelita grubego** (okrężnicy lub odbytnicy);
- w skojarzeniu z kapecytabiną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z rozсіяną postacią **raka jelita grubego** [79–81].

Przeciwwskazania: przewlekła choroba zapalna jelit i/lub niedrożność jelit, nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, karmienie piersią, stężenie bilirubiny >3 x górnej granicy normy, ciężka niewydolność szpiku kostnego, stan ogólny pacjenta wg klasyfikacji WHO >2, jednoczesne stosowanie ziela dziurawca zwyczajnego [79–81], żywe atenuowane szczepionki [80, 81].

Dawkowanie i sposób podawania: irynotekan w monoterapii (u pacjentów wcześniej leczonych) podaje się zwykle w dawce 350 mg/m² p.c., raz na trzy tygodnie, we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 minut. W przypadku stosowania w schemacie z 5-fluorouracylem i leukoworyną, zalecana dawka irynotekanu to 180 mg/m² p.c., co dwa tygodnie w infuzji dożylnej, trwającej 30 do 90 minut, po zakończeniu której podaje się w infuzji kwas folinowy i 5-fluorouracyl. Dawkowanie irynotekanu w skojarzeniu z bewacyzumabem, cetuksymabem oraz kapecytabiną znajduje się w ChPL ww. substancji [79–81].

Leczenie irynotekaniem trwa do stwierdzenia obiektywnej progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych [79–81].

Działania niepożądane: szczegółowe działania niepożądane związane ze stosowaniem irynotekanu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 27) [79–81].

Tabela 27.
Często i bardzo często występujące działania niepożądane obserwowane podczas terapii irynotekaniem [79–81]

Preparat	Działania niepożądane występujące	
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Irinotecan Accord	<ul style="list-style-type: none"> ◦ monoterapia: neutropenia, niedokrwistość, zmniejszenie apetytu, zespół cholinergiczny, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, łysienie, zapalenie błon śluzowych, gorączka, osłabienie 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ monoterapia: zakażenie, małopłytkowość, gorączka neutropeniczna, zaparcia, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi
Campto®	<ul style="list-style-type: none"> ◦ leczenie skojarzone: małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, zmniejszenie apetytu, zespół cholinergiczny, biegunka, wymioty, nudności, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, łysienie, zapalenie błon śluzowych, osłabienie 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ leczenie skojarzone: zakażenie, gorączka neutropeniczna, bóle brzucha, zaparcia, gorączka
Irinotecan Kabi	<ul style="list-style-type: none"> ◦ leczenie skojarzone: małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, zmniejszenie apetytu, zespół cholinergiczny, biegunka, wymioty, nudności, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, łysienie, zapalenie błon śluzowych, osłabienie 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ leczenie skojarzone: zakażenie, gorączka neutropeniczna, bóle brzucha, zaparcia, gorączka

Status rejestracyjny: status rejestracyjny preparatów zawierających irynotekan przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 28) [32, 72, 79–81]

Tabela 28.
Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających oksaliplatynę [32, 72, 79–81]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Data ostatniego przedłużenia	Kategoria dostępności
Irinotecan Accord	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	23.09.2016	-	Lz
Campto®	Pfizer Europe MA EEIG	04.02.1998	11.07.2013	Lz
Irinotecan Kabi	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.	06.08.2009	18.04.2016	Rp

Lz – lek stosowany w lecznictwie zamkniętym; Rp – lek wydawany z przepisu lekarza

Status refundacyjny w Polsce: obecnie w leczeniu nowotworów złośliwych jelita grubego finansowane ze środków publicznych są preparaty: Irinotecan Accord, Campto oraz Irinotecan Kabi w ramach katalogu chemioterapii C.35. Preparaty wydawane są bezpłatnie [10].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Irinotecan medac (medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH) – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, moc 20 mg/ml
- Irinotecan Kabi (Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.) – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, moc 20 mg/ml
- Campto® (Pfizer Europe MA EEIG) – koncentrat do sporządzania roztworów do wlewów dożylnych, moc 20 mg/ml
- Irinotecan SUN (Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.) – roztwór do infuzji, moc 1,5 mg/ml
- Irinotecan Accord (Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.) – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, moc 20 mg/ml [72].

7.6. Oksaliplatyna

Grupa farmakoterapeutyczna: pozostałe leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA0 [82, 83].

Mechanizm działania: nie jest do końca znany. Dotychczasowe badania nad mechanizmem działania oksaliplatynym wskazują, że jej uwodnione pochodne, powstałe w wyniku biotransformacji, tworzą wiązania krzyżowe w obrębie jednego bądź dwóch łańcuchów DNA, przerywając jego syntezę. Efektem tego wiązania jest cytotoksyczne i przeciwnowotworowe działanie oksaliplatyny. W skojarzeniu z 5-fluorouracylem obserwuje się synergizm działania obydwu leków [82, 83].

Wskazania do stosowania: oksaliplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym jest wskazana do stosowania w leczeniu wspomagającym III stadium (stopień Duke C) raka okrężnicy po całkowitej resekcji pierwotnego guza oraz w leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami [82, 83].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancje pomocniczą, karmienie piersią, zahamowana czynność szpiku kostnego (liczba wyjściowa neutrofilów $<2 \times 10^9/l$ i/lub płytek krwi $<100 \times 10^9/l$) przed rozpoczęciem pierwszego cyklu terapii, obwodowa neuropatia czuciowa z upośledzeniem czynnościowym przed rozpoczęciem pierwszego cyklu terapii, ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny $<30 \text{ ml/min}$) [82, 83].

Dawkowanie i sposób podawania: Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu raka okrężnicy i odbytnicy wynosi $85 \text{ mg/m}^2 \text{ p.c.}$, podawana co dwa tygodnie, do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnego poziomu toksyczności. Dawkę należy dostosowywać do indywidualnej tolerancji pacjenta [82, 83].

Oksaliplatynę należy podawać zawsze przez pochodnymi fluoropirymidynowymi we wlewie dożylnym, trwającym od 2 do 6 godzin. Przed podaniem roztwór oksaliplatyny należy odtworzyć, a następnie rozcieńczyć w 5% roztworze glukozy, zgodnie z instrukcjami zawartymi w ChPL [82, 83].

Działania niepożądane: szczegółowe działania niepożądane związane z podawaniem oksaliplatyny przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 29) [82, 83].

Tabela 29.
Często i bardzo często występujące działania niepożądane obserwowane podczas terapii oksaliplatyną [82, 83]

Preparat	Działania niepożądane występujące	
	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Oxaliplatin Kabi	zakażenie, niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, limfopenia, alergia i/lub reakcje alergiczne, brak łaknienia, hiperglikemia, hipokaliemia, hipernatremia ^a , obwodowa neuropatia czuciowa, ból głowy, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku, duszność, kaszel, krwawienie z nosa, biegunka, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej i/lub błon śluzowych, ból brzucha, zaparcie, zaburzenia skóry, łysienie, ból pleców, gorączka, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, uczucie zmęczenia, ból, osłabienie, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, dehydrogenazy mleczanowej i enzymów wątrobowych, zwiększenie poziomu bilirubiny, zwiększenie masy ciała (leczenie uzupełniające)	zapalenie błony śluzowej nosa, zakażenie górnych dróg oddechowych, posocznica z neutropenią, gorączka neutropeniczna, odwodnienie, hipokalcemia, depresja, bezsenność, zawroty głowy, zapalenie nerwów ruchowych, odczyn oponowy, zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia, krwotok, nagłe zaczerwienienie twarzy, zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie, czkawka, zator płucny, niestrawność, refluks żołądkowo-przełykowy, krwotok z przewodu pokarmowego ^a , krwotok z odbytu, złuszczenie się skóry (np. zespół dłoniowo-podeszwowo), wysypka, wysypka z rumieniem, nadmierne pocenie się, zmiany w obrębie paznokci, ból stawów, ból kości, krew w moczu, bolesne oddawanie moczu, zaburzenia częstości oddawania moczu, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie masy ciała (leczenie raka z przerzutami), przewracanie się/upadki

a) Dotyczy tylko preparatu Oxaliplatin Kabi.

Status rejestracyjny: status rejestracyjny preparatów zawierających oksaliplatynę przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 30) [32, 72, 82, 83].

Tabela 30.
Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających oksaliplatynę [32, 72, 82, 83]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Data ostatniego przedłużenia	Kategoria dostępności
Oxaliplatinum Accord	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	20.07.2010	17.12.2015	Lz
Oxaliplatin Kabi	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.	16.11.2010	10.02.2014	Lz

Lz – lek stosowany w lecznictwie zamkniętym

Status refundacyjny w Polsce: obecnie w leczeniu nowotworów złośliwych jelita grubego finansowane ze środków publicznych są preparaty: Oxaliplatinum Accord oraz Oxaliplatin Kabi w ramach katalogu chemioterapii C.46. Preparaty wydawane są bezpłatnie [10].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Oxaliplatin Kabi (Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.) – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, moc 5 mg/ml
- Oxaliplatinum Accord (Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.) – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, moc 5 mg/ml
- Oxaliplatin-Ebewe (Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG) – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, moc 5 mg/ml [72].

7.7. Kapecytabina

Grupa farmakoterapeutyczna: : cytostatyk (antymetabolit), kod ATC: L01BC06 [84–87]

Mechanizm działania: kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczość karbaminianem fluoropirymidyny, który jest doustnym prekursorem cytotoksycznego 5-fluorouracylu. W wyniku kilku reakcji enzymatycznych, kapecytabina konwertowana jest do 5-fluorouracylu, którego działanie związane jest z blokadą metylacji kwasy deoksyurydylowego w kwas tymidylowy, co wpływa na syntezę DNA, RNA i białek. W konsekwencji, spowodowany przez 5-fluorouracyl niedobór tymidyny może prowadzić do zaburzeń wzrostu i śmierci komórki, co widoczne jest szczególnie w szybko dzielących się komórkach, szybko metabolizujących 5-fluorouracyl [84–87].

Wskazania do stosowania: irynotekan wskazany jest w leczeniu uzupełniającym po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukeasa) oraz chorych na **raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami** [84–87].

Ponadto irynotekan wskazany jest również w leczeniu zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny, w skojarzeniu z docetakselem u pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego (przebyte leczenie cytotoksyczne powinno zawierać antracykliny) oraz w monoterapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane [84–87].

Przeciwwskazania: wywiad obciążony ciężkimi i nietypowymi odczynami na leczenie fluoropirymidynami, nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancje pomocniczą lub fluorouracyl, rozpoznany całkowity niedobór dehydrogenazy dihydropirymidynowej, ciąża i karmienie piersią, ciężka leukopenia, neutropenia i trombocytopenia, ciężka niewydolność wątroby, ciężka

niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), niedawne lub jednoczesne leczenie brywudyną [84–87].

Dawkowanie i sposób podawania: Zalecana dawka kapecytabiny w monoterapii raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami wynosi 1 250 mg/m² p.c., podawane 2 razy na dobę (rano i wieczorem), co odpowiada dobowej dawce 2 500 mg/m² p.c., przez 14 dni, po czym następuje 7-dniowa przerwa. W terapii skojarzonej zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 800–1000 mg/m² p.c., przy schemacie podawania 2x na dobę przez 14 dni z następującą 7-dniową przerwą lub do 625 mg/m² p.c. przy podawaniu 2x na dobę bez przerwy. W przypadku leczenia skojarzonego z irynotekaniem, zalecana początkowa dawka kapecytabiny wynosi 800 mg/m² p.c. 2x na dobę przez 14 dni z 7 przerwą, a dawka irynotekanu 200 mg/m² p.c. w dniu 1. Dołączenie bewacyzumabu nie powoduje konieczności zmiany dawki początkowej kapecytabiny. W przypadku wystąpienia toksyczności, konieczna jest modyfikacja dawkowania, zgodnie z ChPL [84–87].

Kapecytabina podawana jest doustnie, tabletki należy połykać w całości, popijając wodą, w ciągu 30 minut po posiłku [84–87].

Działania niepożądane: szczegółowe działania niepożądane związane z podawaniem kapecytabiny przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 29) [84–87].

Tabela 31.
Często i bardzo często występujące działania niepożądane obserwowane podczas terapii kapecytabiną [84–87]

Preparat	Działania niepożądane występujące	
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Capecitabine Accord	<ul style="list-style-type: none"> monoterapia: jadłowstręt, biegunka, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej, bóle brzucha, zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej, zmęczenie, astenia leczenie skojarzone: neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, gorączka neutropeniczna, małopłytkowość, zmniejszenie łaknienia, parestezje, zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa, neuropatia czuciowa, nieprawidłowe odczuwanie smaku, ból głowy, nadmierne łzawienie, obrzęki 	<ul style="list-style-type: none"> monoterapia: zakażenia wirusem opryszczki, zapalenia nosogardła, zakażenia dróg oddechowych, neutropenia, niedokrwistość, odwodnienie, zmniejszenie masy ciała, bezsenność, depresja, ból głowy, letarg, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, zwiększone łzawienie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka, zakrzepowe zapalenie żył, duszność, krwawienie z nosa, kaszel, wodnisty wyciek z nosa, krwawienie z przewodu pokarmowego, zaparcia, ból w górnej części brzucha, objawy dyspeptyczne, wzdęcia, suchość w ustach, luźne stolce, hiperbilirubinemia, odchylenia wyn ków testów wątrobowych, wysypka, łysienie, rumień, suchość skóry, świąd, hiperpigmentacja skóry, wysypka plamista, łuszczenie skóry, zapalenie skóry, zaburzenia pigmentacji, zmiany w obrębie paznokci, ból kończyn, ból pleców, ból stawów, gorączka, obrzęk obwodowy, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej leczenie skojarzone: półpasiec, zakażenie układu moczowego, kandydoza jamy ustnej, zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa, grypa, zakażenie, opryszczka wargowa, depresja szpiku kostnego, gorączka neutropeniczna, nadwrażliwość, hipokalemią, hiponatremia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hiperglikemia, zaburzenia snu, niepokój, neurotoksyczność, drżenia, nerwoból, reakcje nadwrażliwości, niedoczulica, zaburzenia widzenia, zespół suchego oka, ból oka, nieostre widzenie, szumy uszne, niedosłuch, migotanie przedsionków, niedokrwienie, zawał serca, uderzenia gorąca, hipotonia, przełom nadciśnieniowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, zapalenie żyły,
Xeloda®		
Ecansya®		

Preparat	Działania niepożądane występujące	
	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Capecitabine Glenmark	kończyn dolnych, nadciśnienie tętnicze, zatorowość i zakrzepica, ból gardła, zaburzenia czucia w obrębie gardła, zaparcia, niestrawność, łysienie, zaburzenia dotyczące paznokci, ból mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, gorączka, osłabienie, senność, nietolerancja temperatur	czkawka, ból gardła i krtani, dysfonia, krwawienie z górnego odcinka przewodu, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie żołądka, powiększenie obwodu brzucha, choroba refluksowa żołądkowo-przelykowa, ból w jamie ustnej, zaburzenia połykania, krwawienie z odbytnicy, ból w podbrzuszu, pieczenie w jamie ustnej, zaburzenia czucia w okolicy ust, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, zaburzenia czynności wątroby, nadmierna potliwość, wysypka rumieniowa, pokrzywka, poty nocne, ból szczęki, skurcze mięśni, szczękocisk, osłabienie mięśni, krwimocz, białkomocz, spadek klirens kreatyniny, bolesne oddawanie moczu (dyzuria), zapalenie błony śluzowej, ból kończyn, ból, dreszcze, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, gorączka, reakcja związana z podaniem wlewu, reakcja w miejscu iniekcji, ból w miejscu podania wlewu, ból w miejscu iniekcji, stłuczenia

Status rejestracyjny: status rejestracyjny preparatów zawierających kapecytabinę przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 30) [32, 72, 84–87].

Tabela 32.
Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających kapecytabinę [32, 72, 84–87]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Data ostatniego przedłużenia	Kategoria dostępności
Capecitabine Accord	Accord Healthcare S.L.U.	20.04.2012	09.01.2017	Rpz
Xeloda®	Roche Registration GmbH	02.02.2001	09.02.2006	Rpz
Ecansya®	KRKA, d.d., Nove mesto	20.04.2012	09.12.2016	Rpz
Capecitabine Glenmark	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o	09.08.2012	21.12.2017	Rpz

Rpz – lek wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania

Status refundacyjny w Polsce: aktualnie w leczeniu nowotworów złośliwych jelita grubego finansowane ze środków publicznych są preparaty: Capecitabine Accord, Xeloda®, Ecansya® oraz Capecitabine Glenmark w ramach katalogu chemioterapii C.5a. Preparaty te wydawane są bezpłatnie [10].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Capecitabine Glenmark (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) – tabletki powlekane, moc: 150 mg, 500 mg
- Capecitabine LEK-AM (Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.) – tabletki powlekane, moc 500 mg
- Xeloda® (Roche Registration GmbH) – tabletki powlekane, moc 150 mg, 500 mg
- Ecansya® (Krka, d.d., Novo mesto) – tabletki powlekane, moc 150 mg, 300 mg, 500 mg
- Capecitabine Teva (Teva Pharma B.V.) – tabletki powlekane, moc 150 mg, 500 mg
- Capecitabine medac (medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH) – tabletki powlekane, moc 150 mg, 300 mg, 500 mg
- Capecitabine Accord (Accord Healthcare S.L.U.) – tabletki powlekane, moc 150 mg, 300 mg, 500 mg [72].

7.8. Bewacyzumab

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, pozostałe leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC07 [88–92].

Mechanizm działania: bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF), biorącego udział w waskulogenezie i angiogenezie i hamuje jego wiązanie z receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2 na powierzchni komórek śródbłonka, co skutkuje zahamowaniem powstawania nowych naczyń w guzie oraz normalizuje już istniejące, a tym samym hamuje wzrost guza [88–92].

Wskazania do stosowania: bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą o fluoropirymidynę wskazany jest do leczenia dorosłych z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. Pozostałe wskazania bewacyzumabu obejmują raka piersi, płuc, nerki, szyjki macicy, jajnika, jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej [88–92].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, nadwrażliwość na produkty otrzymane z komórek jajnika chomika chińskiego lub inne rekombinowane ludzkie lub humanizowane przeciwciała, ciąża [88–92].

Dawkowanie i droga podania: zalecana dawka bewacyzumabu w raku okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami w postaci infuzji dożyłnej wynosi zarówno 5 mg/kg m.c. lub 10 mg/kg m.c. podawana co 2 tygodnie, jak i 7,5 mg/kg m.c. lub 15 mg/kg m.c. podawana co 3 tygodnie. Leczenie należy prowadzić do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności [88–92].

Pierwszą dawkę bewacyzumabu należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym, w przypadku dobrej tolerancji drugą dawkę można podać w postaci 60-minutowego wlewu. Jeżeli drugi wlew również był dobrze tolerowany, czas podawania kolejnych wlewu może być skrócony do 30 minut. Bewacyzumabu nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym i w bolusie [88–92].

Działania niepożądane: szczegółowe działania niepożądane związane z podawaniem bewacyzumabu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 29) [88–92].

Tabela 33.
Często i bardzo często występujące działania niepożądane obserwowane podczas terapii bewacyzumabem [88–92]

Preparat	Działania niepożądane występujące	
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Abevmy®	gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, anoreksja, hipomagnezemia, hiponatremia, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzartria, ból głowy, zaburzenie smaku, zaburzenia oka, zwiększone łzawienie, nadciśnienie, zakrzepica zatorowa (żylna), duszność, nieżyt nosa, krwawienie z nosa, kaszel, krwotok z odbytnicy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, komplikacje w gojeniu ran, zapalenie skóry złuszczone, sucha skóra, przebarwienie skóry, bóle stawów, bóle mięśni,	posocznica, ropień, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie, zakażenie dróg moczowych, niedokrwistość, limfopenia, nadwrażliwość, reakcje związane z wlewem, odwodnienie, udar mózgu, omdlenie, senność, zastoinowa niewydolność serca, częstoskurcz nadkomorowy, zakrzepica zatorowa (tętnicza), krwotok, zakrzepica żył głębokich, krwotok płucny/krwiopłucie, zatorowość płucna, niedotlenienie, zaburzenia mowy, perforacje żołądkowo-jelitowe, perforacja jelita, niedrożność jelit, przetoki odbytniczo-pochwowe, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ból
Alymsys®		
Avastin®		
Mvasi®		

Preparat	Działania niepożądane występujące	
	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Zirabev®	białkomocz, niewydolność jajników, osłabienie, zmęczenie, gorączka, ból, zapalenie błon śluzowych, zmniejszenie masy ciała	odbytu, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, przetoka, osłabienie mięśni, ból plecówkręgosłupa, ból miednicy, ospałość

Status rejestracyjny: status rejestracyjny preparatów zawierających bewacyzumab przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 30) [32, 72, 88–92].

Tabela 34.
Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających bewacyzumab [32, 72, 88–92]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Data ostatniego przedłużenia	Kategoria dostępności
Abevmy®	Mylan IRE Healthcare Limited	21.04.2021	-	Rpz
Alymysys®	Mabxience Research SL	26.03.2021	-	Rpz
Avastin®	Roche Registration GmbH	12.01.2005	14.01.2015	Rpz
Mvasi®	Amgen Technology (Ireland) UC	15.01.2018	-	Rpz
Zirabev®	Pfizer Europe MA EEIG	14.01.2019	-	Rpz

Rpz – lek wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania

Status refundacyjny w Polsce: obecnie w leczeniu nowotworów złośliwych jelita grubego finansowane ze środków publicznych preparaty: Abevmy®, Alymysys®, Avastin®, Mvasi® oraz Zirabev® w ramach programu lekowego B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”. Preparaty te wydawane są bezpłatnie [10].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Abevmy® (Mylan IRE Healthcare Limited) – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, moc 25 mg/ml
 - Alymysys® (Mabxience Research SL) – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, moc 25 mg/ml
 - Mvasi® (Amgen Technology (Ireland) UC) – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, moc 25 mg/ml
 - Onbevzi® (Samsung Bioepis NL B.V.) – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, moc 25 mg/ml
 - Equidacent® (Centus Biotherapeutics Europe Limited) – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, moc 25 mg/ml
 - Zirabev® (Pfizer Europe MA EEIG) – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, moc 25 mg/ml
 - Aybintio® (Samsung Bioepis NL B.V.) – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, moc 25 mg/ml
 - Oyavas® (STADA Arzneimittel AG) – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, moc 25 mg/ml
 - Avastin® (Roche Registration GmbH) – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, moc 25 mg/ml
- [72].

7.9. Aflibercept

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX44 [93].

Mechanizm działania: aflibercept, znany również w literaturze naukowej jako VEGF TRAP jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym, składającym się z części wiążących VEGF zewnątrzkomórkowych domen ludzkiego receptora VEGF 1 i 2 powiązanego z fragmentem Fc ludzkiej IgG1 i wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w liniach komórkowych K-1 z komórek jajnika chomika chińskiego. Działa on jako rozpuszczalny, fałszywy receptor wiążący się z VEGF-A o wyższym powinowactwie niż natywne receptory oraz związane ligandy P1GF i VEGF-B. W konsekwencji, działając jako pułapka dla ligandów, blokuje on aktywację receptorów VEGF i proliferację komórek śródbłonka, hamując wzrost nowych naczyń krwionośnych, dostarczających guzowi tlen i składniki odżywcze [93].

Wskazania do stosowania: aflibercept jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z irynotekanem/5-fluorouracylem/kwasem folinowym (schemat chemioterapii FOLFIRI) u dorosłych pacjentów z **rakiem jelita grubego i odbytnicy**, w przypadku oporności lub progresji choroby po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatynę [93].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, podanie do oka i/lub ciała szklistego z uwagi na właściwości hieprosmotyczne (dotyczy produktu leczniczego Zaltrap®) [93].

Dawkowanie i droga podania: zalecana dawka afliberceptu wynosi 4 mg/kg m.c., podawanego w infuzji dożylniej przez 1 godzinę. Aflibercept podaje się w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI, w którego skład wchodzi: irynotekan w dawce 180 mg/m² p.c. w infuzji dożylniej przez 90 minut równocześnie z kwasem folinowym (roztwór racemiczny) w dawce 400 mg/m² p.c. w infuzji dożylniej przez 120 minut w dniu 1., przy użyciu wenflonu dożylnego typu Y, po czym podaje się 5-fluorouracyl w dawce 400 mg/m² p.c. w bolusie dożylnym, a następnie 5-fluorouracyl w dawce 2 400 mg/m² p.c. w ciągłej infuzji dożylniej przez 46 godzin. Cykl leczenia należy powtarzać co 2 tygodnie, aż do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności [93].

Nie należy podawać bewacyzumabu w postaci nierozcieńczonego koncentratu jako pojedynczej dawki i w bolusie dożylnym [93].

Działania niepożądane: szczegółowe działania niepożądane związane z podawaniem afliberceptu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21) [93].

Tabela 35.
Często i bardzo często występujące działania niepożądane podczas leczenia afliberceptem [93]

Częstość	Działania niepożądane
Często (≥1/100 do <1/10)	zakażenie neutropeniczne/posocznica neutropeniczna, zakażenie układu moczowego, zakażenie nosogardzieli, gorączka neutropeniczna, reakcje nadwrażliwości, odwodnienie, zakrzep i zator tętniczy, zakrzep i zator żylny, ból jamy ustnej i gardła, wyciek płynu z nosa, krwawienie z odbytu, przetoka, aftowe zapalenie jamy ustnej, guzki krwawnicze, ból odbytu, ból zęba, nadmierna pigmentacja skóry
Bardzo często (>1/10)	zakażenie, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, zmniejszenie łaknienia, zmniejszenie masy ciała, ból głowy, nadciśnienie tętnicze, krwotok, duszność, krwawienie z nosa, zaburzenia głosu, biegunka, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha, ból w nadbrzuszu, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej, zespół ertrodystezji dłoniowo-podeszwowej, białkomocz, zwiększenie stężenia kreatyniny, stany osłabienia

Status rejestracyjny: aflibercept został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej pod nazwą handlową Zaltrap® dnia 1 lutego 2013 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano w dniu 21 września 2017 r. [93] Produkt leczniczy Zaltrap wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [72].

Status refundacyjny w Polsce: obecnie w leczeniu nowotworów złośliwych jelita grubego finansowany ze środków publicznych jest preparat Zaltrap® w ramach programu lekowego B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”. Preparat ten wydawany jest bezpłatnie [10].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce⁶:

- Zaltrap® (Sanofi-Aventis Groupe) – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, moc 25 mg/ml [72].

7.10. Cetuksymab

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC06 [94].

Mechanizm działania: cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG₁ skierowanym swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR). Cetuksymab wiążąc się z silniejszym powinowactwem niż endogenne ligandy do EGFR, powoduje zahamowanie czynności receptora, co indukuje jego internalizację i może prowadzić do zmniejszenia jego ekspresji. Ponadto cetuksymab działa na efektorowe komórki cytotoksyczne układu immunologicznego, ukierunkowując je na komórki wykazujące ekspresję EGFR [94].

Wskazania do stosowania: cetuksymab 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,

⁶ Nie uwzględniono preparatów podawanych do ciała szkieletowego.

- w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatynie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu [94].

Ponadto cetuksymab jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i/lub z przerzutami (szczegóły w ChPL) [94].

Przeciwwskazania: ciężkie (stopień 3. lub 4.) reakcje nadwrażliwości na cetuksymab w wywiadzie, w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatynę u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami z mutacją genów *RAS* lub u pacjentów, u których status genów *RAS* jest nieznany [94].

Dawkowanie i droga podania: u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, cetuksymab stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią lub w monoterapii, a przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest potwierdzenie statusu genów *RAS* (*KRAS* i *NRAS*) typu dzikiego. Przed pierwszym wlewem dożylnym, pacjenci muszą otrzymać premedykację lekiem przeciwhistaminowym i kortykosterydem co najmniej 1 godzinę przed podaniem cetuksymabu. Premedykacja ta zalecana jest również przed wszystkimi kolejnymi wlewami. Pierwsza dawka cetuksymabu wynosi 400 mg/m² p.c., natomiast kolejne dawki wynoszą 250 mg/m² p.c. Leczenie podawane jest co tydzień i należy je kontynuować do czasu progresji choroby podstawowej [94].

Cetuksymab podaje się dożylnie za pomocą pompy infuzyjnej, wlewu kroplowego lub pompy strzykawkowej. Pierwszy wlew należy podawać z szybkością wlewu nie większą niż 5 mg/min, a zalecany czas wlewu wynosi 120 minut. Zalecany czas wlewu kolejnych cotygodniowych dawek wynosi 60 minut i nie należy przekraczać szybkości wlewu 10 mg/min [94].

Działania niepożądane: szczegółowe działania niepożądane związane z podawaniem cetuksymabu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21) [94].

Tabela 36.

Często i bardzo często występujące działania niepożądane podczas leczenia cetuksymabem [94]

Częstość	Działania niepożądane
Często (≥1/100 do <1/10)	odwodnienie, w szczególności wtórne po biegunce lub zapaleniu błony śluzowej, hipokalcemia, jadłowstręt, mogący prowadzić do zmniejszenia masy ciała, ból głowy, zapalenie spojówek, biegunka, nudności, wymioty, ciężkie reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, w niektórych przypadkach kończące się zgonem, zmęczenie
Bardzo często (>1/10)	hipomagnezemia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferaza asparaginianowa i alaninowa, fosfataza zasadowa), reakcje skórne, łagodne lub umiarkowane reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, zapalenie błon śluzowych, w niektórych przypadkach ciężkie, zapalenie błon śluzowych, mogące prowadzić do krwawienia z nosa

Status rejestracyjny: cetuksymab został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej pod nazwą handlową Erbitux® dnia 29 czerwca 2004 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano

w dniu 29 czerwca 2009 r. [94]. Produkt leczniczy Erbitux® wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [72].

Status refundacyjny w Polsce: obecnie w leczeniu nowotworów złośliwych jelita grubego finansowany ze środków publicznych jest preparat Erbitux® w ramach programu lekowego B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”. Preparat ten wydawany jest bezpłatnie [10].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Erbitux® (Merck Europe B.V.) – roztwór do infuzji, moc 5 mg/ml [72].

7.11. Panitumumab

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC08 [95].

Mechanizm działania: panitumumab jest rekombinowanym w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2, wiążącym się z dużą swoistością i powinowactwem z ludzkim EGFR. Panitumumab, wiążąc się z domendą wiążącą ligand EGFR, hamuje autofosforylację receptora przez wszystkie znane ligandy EGFR i prowadzi do interanalizacji receptora, zahamowania wzrostu komórek, indukcji apoptozy i zmniejszonej produkcji interleukiny 8 i czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego [95].

Wskazania do stosowania: cetuksymab jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z **rakiem jelita grubego** z przerzutami 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, oksaliplatynę i irynotekan [95].

Przeciwwskazania: ciężkie lub zagrażające życiu reakcje nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, śródmiąższowe zapalenie płuc lub zwłóknienie płuc, w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatynę u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami z mutacją genów *RAS* lub u pacjentów, u których status genów *RAS* jest nieznan [95].

Dawkowanie i droga podania: przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest potwierdzenie statusu genów *RAS* (*KRAS* i *NRAS*) typu dzikiego. Zalecana dawka panitumumabu to 6 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie [95].

Panitumumab należy podawać w infuzji dożylniej przy użyciu pompy infuzyjnej z wykorzystaniem wbudowanych filtrów o niskiej zdolności wiązania białka i porów 0,2 µm lub 0,22 µm, przez dojdzie obwodowe lub cewnik stały. Produktu nie wolno podawać we wstrzyknięciu lub bolusie dożylnym. Przed

infuzją produkt należy rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby ostateczne stężenie panitumumabu nie było większe niż 10 mg/ml. Zalecany czas trwania infuzji to około 60 minut. W przypadku dobrej tolerancji pierwszej infuzji, kolejne infuzje można podawać przez 30–60 minut. Dawki przewyższające 1 000 mg należy podawać w infuzji trwającej 90 minut [95].

Działania niepożądane: szczegółowe działania niepożądane związane z podawaniem panitumumabu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21) [95].

Tabela 37.

Często i bardzo często występujące działania niepożądane podczas leczenia panitumumabem [95]

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

Status rejestracyjny: panitumumab został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej pod nazwą handlową Vectibix® dnia 3 grudnia 2007 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano w dniu 23 września 2019 r. [95]. Produkt leczniczy Vectibix® wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [72].

Status refundacyjny w Polsce: obecnie w leczeniu nowotworów złośliwych jelita grubego finansowany ze środków publicznych jest preparat Vectibix® w ramach programu lekowego B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”. Preparat ten wydawany jest bezpłatnie [10].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Vectibix (Amgen Europe B.V.) – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, moc 20 mg/ml [72].

7.12. Triflurydyna/typiracyl

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, kod ATC: L01BC59 [96].

Mechanizm działania: triflurydyna/typiracyl to złożenie przeciwnowotworowego analogu nukleozydowego tymidyny (triflurydyny) oraz z inhibitora fosforylasy tymidynowej (chlorowodoru typiracylu) w stosunku molowym 1:0,5. W komórkach rakowych triflurydyna jest fosforylowana przez

kinazę tymidynową i metabolizowana do substratu DNA i wbudowywana do DNA, w efekcie zaburzając funkcje DNA i zapobiegając proliferacji komórek. Typiracyl zapobiega szybkiemu rozkładowi triflurydyny przez fosforylazę tymidynową podczas jej metabolizowania w wyniku pierwszego przejścia po podaniu doustnym [96].

Wskazania do stosowania: triflurydyna/typiracyl jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z **przerzutowym rakiem jelita grubego**, uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia, tj. chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatinie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anti-VEGF oraz leków anti-EGFR [96].

Ponadto lek ten jest również wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka, w tym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, uprzednio leczonych co najmniej dwoma schematami leczenia ogólnoustrojowego zaawansowanej choroby [96].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [96].

Dawkowanie i droga podania: zalecana dawka początkowa triflurydyny/typiracylu to 35 mg/m² p.c. na dawkę, podawana doustnie dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu. Leczenie kontynuowane jest tak długo, jak obserwuje się korzyści z leczenia lub do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Dawkę oblicza się na podstawie powierzchni masy ciała (Tabela 38), przy czym nie należy przekraczać 80 mg/dawkę [96].

Tabletki należy zażyć w ciągu godziny po zakończeniu porannego i wieczornego posiłku, popijając szklanką wody [96].

Tabela 38.
Dawka początkowa triflurydyny/typiracylu obliczana na podstawie powierzchni ciała pacjenta [96]

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

Działania niepożądane: szczegółowe działania niepożądane związane z podawaniem triflurydyny/typiracylu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21) [96].

Tabela 39.

Często i bardzo często występujące działania niepożądane podczas leczenia triflurydyną/typiracylem [96]

Częstość	Działania niepożądane
Często (≥1/100 do <1/10)	zakażenie dolnych dróg oddechowych, neutropenia z gorączką, limfopenia, niedobór albumin we krwi, zaburzenie smaku, neuropatia obwodowa, duszność, ból brzucha, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia w obrębie jamy ustnej, hiperbilirubinemia, zespół dłoniowo-podeszwowy (zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej), wysypka, łysienie, świąd, sucha skóra, białkomocz, gorączka, obrzęk, zapalenie błon śluzowych, złe samopoczucie, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zmniejszenie masy ciała
Bardzo często (>1/10)	neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość, zmniejszenie apetytu, biegunka, nudności, wymioty, zmęczenie

Status rejestracyjny: triflurydyna/typiracyl został dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej pod nazwą handlową Lonsurf® dnia 25 kwietnia 2016 r. [96]. Produkt leczniczy Lonsurf® wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [72].

Status refundacyjny w Polsce: obecnie w leczeniu nowotworów złośliwych jelita grubego finansowany ze środków publicznych jest preparat Lonsurf® jest w ramach programu lekowego B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”. Preparat ten wydawany jest bezpłatnie [10].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Lonsurf (Les Laboratoires Servier) – tabletki powlekane, moc 15 mg + 6,14 mg, 20 mg + 8,19 mg [72].

8. Bibliografia

1. GLOBOCAN. (2020) Colorectal cancer. Dostęp: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf (29.6.2021).
2. Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I, Olasek P, Ciuba A. (2020) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 r. Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2018.pdf (21.3.2020).
3. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. (2014) Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 25(Supplement 3):iii1–iii9.
4. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics. Dostęp: <https://seer.cancer.gov/explorer/>.
5. SEER. Cancer Stat Facts: Colorectal Cancer. Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html> (29.6.2021).
6. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, Kaplan R, Quirke P, Seymour MT, Richman SD, Meijer GA, Ylstra B, Heideman DAM, Haan AFJ de, Punt CJA, i in. (2014) Mismatch Repair Status and BRAF Mutation Status in Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Pooled Analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS Studies. *Clin Cancer Res* 20(20):5322–5330.
7. Herman R, Reguła J, Pałucki J, Polkowski W, Potemski P. Rak okrężnicy *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych* 2015.
8. Bujko K, Herman R, Pałucki J, Polkowski W, Potemski P. Rak odbytnicy *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych* 2015.
9. Eso Y, Seno H. (2020) Current status of treatment with immune checkpoint inhibitors for gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic cancers. *Therap Adv Gastroenterol* 13:175628482094877.
10. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2021-r> (2.11.2021).
11. (2021) Decyzja wykonawcza Komisji z dnia 24 czerwca 2021 r. w sprawie zmiany wydanego decyzją C(2015)4299(final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „OPDIVO - nivolumab”. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210624152127/dec_152127_pl.pdf.
12. (2021) Decyzja wykonawcza Komisji z dnia 24 czerwca 2021 r. w sprawie zmiany wydanego decyzją K(2011)5192(final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Yervoy - ipilimumabu”. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210624152128/dec_152128_pl.pdf (16.7.2021).
13. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz H-J, Gelsomino F, Aglietta M, Morse MA, Van Cutsem E, McDermott R, Hill A, Sawyer MB, Hendlisz A, Neyns B, Svrcek M, Moss RA, i in. (2018) Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair–Deficient/Microsatellite Instability–High Metastatic Colorectal Cancer. *JCO* 36(8):773–779.
14. Overman M, Lorandi S, Wong K, Lenz H, Gelsomino F, Aglietta M. Nivolumab + Low-Dose Ipilimumab in Previously Treated Patients With Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair Deficient Metastatic Colorectal Cancer: Long-Term Follow-Up. *Gastrointestinal Cancer Symposium*; 2019; San Francisco, CA, USA. poster 635.
15. FDA. (2018) FDA grants accelerated approval to ipilimumab for MSI-H or dMMR metastatic colorectal cancer. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-ipilimumab-msi-h-or-dmmr-metastatic-colorectal-cancer>.
16. Colon cancer. Dostęp: <https://www.chemoexperts.com/colon-cancer.html> (30.6.2021).
17. Kułakowski A, Skowrońska-Gardas A (red.). *Onkologia*. Warszawa 2014.
18. Wierzbicki P, Adrych K, Kartanowicz D, Wypych J, Stanisławowski M, Dobrowolski S. (2009) Niestabilność mikrosatelitarna w przewlekłych zapalnych chorobach jelita grubego i w raku jelita grubego. *Ann Acad Med Gedan* 39:163–171.
19. GLOBOCAN 2020. Dostęp: <http://gco.iarc.fr/today/home>.
20. Amonkar M, Lorenzi M, Zhang J, Mehta S, Liaw K-L. (2019) Structured literature review (SLR) and meta-analyses of the prevalence of microsatellite instability high (MSI-H) and deficient mismatch repair (dMMR) in gastric, colorectal, and esophageal cancers. *JCO* 37(15_suppl):e15074–e15074.
21. Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, Mehta S, Liaw K-L. (2020) Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *Journal of Oncology* 2020:1–17.

22. GLOBOCAN. (2020) Poland. Dostęp: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/616-poland-factsheets.pdf> (29.6.2021).
23. Kubiak A, Kycler W, Trojanowski M. (2014) Epidemiologia i profilaktyka raka jelita grubego w Polsce. *Problemy Higieny i Epidemiologii* 95(3):636–642.
24. Zysk R, Wysocki P, Wyrwicz L. (2014) Rak jelita grubego — społeczne znaczenie zmian zakresie epidemiologii i możliwości leczenia w Polsce. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 10(4):212–223.
25. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange 2019. Dostęp: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> (1.7.2021).
26. Downing A, Morris EJA, Richards M, Corner J, Wright P, Sebag-Montefiore D, Finan P, Kind P, Wood C, Lawton S, Feltbower R, Wagland R, Vernon S, Thomas J, Glaser AW. (2015) Health-Related Quality of Life After Colorectal Cancer in England: A Patient-Reported Outcomes Study of Individuals 12 to 36 Months After Diagnosis. *JCO* 33(6):616–624.
27. Mayrbäurl B, Giesinger JM, Burgstaller S, Piringner G, Holzner B, Thaler J. (2016) Quality of life across chemotherapy lines in patients with advanced colorectal cancer: a prospective single-center observational study. *Support Care Cancer* 24(2):667–674.
28. Kędra E, Wiśniewski W. (2018) Wybrane aspekty oceny jakości życia chorych na nowotwór jelita grubego i członków ich rodzin w świetle wyników badań własnych. *Pielęgniarstwo i Zdrowie Publiczne* 8(1):33–38.
29. Färkkilä N, Torvinen S, Sintonen H, Saarto T, Järvinen H, Hänninen J, Taari K, Roine RP. (2015) Costs of colorectal cancer in different states of the disease. *Acta Oncologica* 54(4):454–462.
30. Corral J, Castells X, Molins E, Chiarello P, Borrás JM, Cots F. (2016) Long-term costs of colorectal cancer treatment in Spain. *BMC Health Serv Res* 16(1):56.
31. Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. (2017) Możliwości poprawy opieki nad chorymi na raka jelita grubego w kontekście trendów epidemiologicznych i aspektów ekonomicznych. Dostęp: https://lizwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/user_upload/Instytut_Zarzadzania_w_Ochronie_Zdrowia_Uczelni_Lazarskiego_jelito_grube.pdf (1.7.2021).
32. HTA Consulting. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/>.
33. Hanly P, Soerjomataram I, Sharp L. (2015) Measuring the societal burden of cancer: The cost of lost productivity due to premature cancer-related mortality in Europe: Cancer-related Lost Productivity Costs. *Int. J. Cancer* 136(4):E136–E145.
34. Portal statystyczny ZUS. Dostęp: <https://psz.zus.pl/> (30.6.2021).
35. ESMO. (2016) Rak jelita grubego: poradnik dla pacjentów. Dostęp: <https://www.esmo.org/content/download/102234/1807735/1/ESMO-ACF-Rak-Jelita-Grubego-Poradnik-dla-Pacjento%CC%81w.pdf>.
36. Rak jelita grubego (okrężnicy). Dostęp: https://www.onkonet.pl/dp_npp_rakokreznicy.php#menu2 (2.7.2021).
37. Reguła J, Wyrwicz L, Wysocki W, Bartnik W. (2020) Rak jelita grubego. Dostęp: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.4.22>. (30.6.2021).
38. Mundade R, Imperiale TF, Prabhu L, Loehrer PJ, Lu T. (2014) Genetic pathways, prevention, and treatment of sporadic colorectal cancer. *Oncoscience* 1(6):400–406.
39. AOTMiT. (2020) Opdivo (niwolumab) we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C18) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/018/RPT/OT.422.7.2020_OPDIVO_BIP.pdf (2.7.2021).
40. Potocki P, Wysocki P. (2018) BRAF — a new therapeutic target in colorectal cancer. *Oncol Clin Pract* 14:94–103.
41. Poulsen TS, Oliveira DVNP, Espersen MLM, Klarskov LL, Skovrider-Ruminski W, Hogdall E. (2021) Frequency and coexistence of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* and *PIK3CA* mutations and occurrence of MMR deficiency in Danish colorectal cancer patients. *APMIS* 129(2):61–69.
42. Nakayama I, Hirota T, Shinozaki E. (2020) BRAF Mutation in Colorectal Cancers: From Prognostic Marker to Targetable Mutation. *Cancers* 12(11):3236.
43. Svrcek M, Lascols O, Cohen R, Collura A, Jonchère V, Fléjou J-F, Buhard O, Duval A. (2019) MSI/MMR-deficient tumor diagnosis: Which standard for screening and for diagnosis? Diagnostic modalities for the colon and other sites: Differences between tumors. *Bulletin du Cancer* 106(2):119–128.
44. Evrard, Tachon, Randrian, Karayan-Tapon, Tougeron. (2019) Microsatellite Instability: Diagnosis, Heterogeneity, Discordance, and Clinical Impact in Colorectal Cancer. *Cancers* 11(10):1567.
45. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, Aranda Aguilar E, Bardelli A, Benson A, Bodoky G, Ciardiello F, D'Hoore A, Diaz-Rubio E, Douillard J-Y, Ducreux M, i in. (2016) ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 27(8):1386–1422.
46. NCCN. (2021) Colon cancer. Version 3.2021. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf (7.7.2021).
47. NCCN. (2021) Rectal cancer. Version 2.2021. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf (7.7.2021).

48. Fletcher RH. (2009) The diagnosis of colorectal cancer in patients with symptoms: finding a needle in a haystack. *BMC Med* 7(1):18.
49. Jeziorski A. *Onkologia. Podręcznik dla pielęgniarek*. Warszawa 2005.
50. Łacko A. (2011) Rak jelita grubego. *Postępy Nauk Medycznych* XXIV(2):137–145.
51. Compton C. (2021) Pathology and prognostic determinants of colorectal cancer. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/pathology-and-prognostic-determinants-of-colorectal-cancer> (6.7.2021).
52. Guastadisegni C, Colafranceschi M, Ottini L, Dogliotti E. (2010) Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy: A meta-analysis of colorectal cancer survival data. *European Journal of Cancer* 46(15):2788–2798.
53. Aasebø KØ, Dragomir A, Sundström M, Mezheyski A, Edqvist P, Eide GE, Ponten F, Pfeiffer P, Glimelius B, Sorbye H. (2019) Consequences of a high incidence of microsatellite instability and *BRAF*-mutated tumors: A population-based cohort of metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Med* 8(7):3623–3635.
54. Wensink GE, Elferink MAG, May AM, Mol L, Hamers PAH, Bakker SD, Creemers G-J, Groot JWB de, Klerk GJ de, Haberkorn BCM, Haringhuizen AW, Hoekstra R, Hunting JCB, Kerver ED, Mathijssen-van Stein D, i in. (2021) Survival of patients with deficient mismatch repair metastatic colorectal cancer in the pre-immunotherapy era. *Br J Cancer* 124(2):399–406.
55. EMA. (2021) Assessment Report. Opdivo, Yervoy. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-1840-epar-assessment-report-variation_en.pdf (17.8.2021).
56. (2018) Blokada punktów układu odpornościowego. Dostęp: <https://immuno-onkologia.pl/blokada-punktow-kontrolnych-ukladu-odpornosciowego/> (17.8.2021).
57. ChPL Opdivo (nivolumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf (16.7.2021).
58. ChPL Yervoy (ipilimumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl.pdf (16.7.2021).
59. Berman D, Korman A, Peck R, Feltquate D, Lonberg N, Canetta R. (2015) The development of immunomodulatory monoclonal antibodies as a new therapeutic modality for cancer: The Bristol-Myers Squibb experience. *Pharmacology & Therapeutics* 148:132–153.
60. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, i in. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 45(2):228–247.
61. (2018) Clinical Trial Endpoints for the Approval for Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/media/71195/download> (30.11.2019).
62. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Dostęp: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (1.3.2019).
63. AHS. (2021) Metastatic colorectal cancer. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi003-colorectal-metastatic.pdf> (7.7.2021).
64. Chiorean EG, Nandakumar G, Fadelu T, Temin S, Alarcon-Rozas AE, Bejarano S, Croitoru A-E, Grover S, Lohar PV, Odhiambo A, Park SH, Garcia ER, Teh C, Rose A, Zaki B, i in. (2020) Treatment of Patients With Late-Stage Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Global Oncology* (6):414–438.
65. NICE. (2021) Nivolumab with ipilimumab for previously treated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta716/resources/nivolumab-with-ipilimumab-for-previously-treated-metastatic-colorectal-cancer-with-high-microsatellite-instability-or-mismatch-repair-deficiency-pdf-82611136932037> (3.8.2021).
66. HAS. (2021) OPDIVO 10 mg/ml / YERVOY 5 mg/ml (nivolumab en association à l'ipilimumab, cancer colorectal métastatique). Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19403_OPDIVO_YERVOY_PIC_AvisDef_CT19403_19404.pdf (6.12.2021).
67. AOTMiT. (2020) Opinia nr 78/2020 z dnia 3 lipca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu rak zgięcia esiczo-odbytniczego w stadium uogólnienia (ICD-10: C19) z obecnością niestabilności mikrosatelitarnej w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/130/REK/Rdtl_78_2020_Opdivo_zaczerniona.pdf (3.8.2021).
68. AOTMiT. (2020) Opinia nr 15/2020 z dnia 19 lutego 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C18) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/018/REK/rdtl_15_2020_opdivo_zaczerniona.pdf (3.8.2021).
69. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). v 3.0. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/#>.
70. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i

ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074&SessionID=495CE0027C3377556BFEE00BECF68732CE608634> (2.2.2021).

72. Rejestr produktów leczniczych. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (16.7.2021).
73. ChPL 5-Fluorouracil Ebewe (fluorouracyl). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/9034/characteristic> (30.9.2021).
74. ChPL Fluorouracil Accord (fluorouracyl). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/22522/characteristic> (30.9.2021).
75. ChPL Fluorouracil medac (fluorouracyl). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/9321/characteristic> (30.9.2021).
76. ChPL Calcium folinate Sandoz (folinian wapnia). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/19451/characteristic> (30.9.2021).
77. ChPL Calciumfolinat-Ebewe (folinian wapnia). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/1249/characteristic> (30.9.2021).
78. ChPL Levofolic (l-folinian sodu). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/19451/characteristic> (30.9.2021).
79. ChPL Campto (irynotekan). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/7928/characteristic> (30.9.2021).
80. ChPL Irinotecan Accord (irynotekan). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/34153/characteristic> (30.9.2021).
81. ChPL Irinotecan Kabi (irynotekan). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/21525/characteristic> (30.9.2021).
82. ChPL Oxaliplatinum Accord (oksalipiatyna). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/23092/characteristic> (30.9.2021).
83. ChPL Oxaliplatin Kabi (oksalipiatyna). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/23134/characteristic> (30.9.2021).
84. ChPL Ecansya (kapecytabina). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ecansya-epar-product-information_pl.pdf (1.10.2021).
85. ChPL Capecitabine Glenmark (kapecytabina). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/28454/characteristic> (1.10.2021).
86. ChPL Capecitabine Accord (kapecytabina). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_pl.pdf (1.10.2021).
87. ChPL Xeloda (kapecytabina). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeloda-epar-product-information_pl.pdf (1.10.2021).
88. ChPL Alymsys (bewacyzumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alymsys-epar-product-information_pl.pdf (1.10.2021).
89. ChPL Avastin (bewacyzumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_pl.pdf (1.10.2021).
90. ChPL Mvasi (bewacyzumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mvasi-epar-product-information_pl.pdf (1.10.2021).
91. ChPL Zirabev (bewacyzumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zirabev-epar-product-information_pl.pdf (1.10.2021).
92. ChPL Abevmy (bewacyzumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abevmy-epar-product-information_pl.pdf (6.12.2021).
93. ChPL Zaltrap (aflibercept). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zaltrap-epar-product-information_pl.pdf (1.10.2021).
94. ChPL Erbitux (cetuksymab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_pl.pdf (1.10.2021).
95. ChPL Vectibix (panitumumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vectibix-epar-product-information_pl.pdf (1.10.2021).
96. ChPL Lonsurf (triflurydyna/typiracyl). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information_pl.pdf (1.10.2021).

9. Spis tabel, rysunków i wykresów

SPIS TABEL

Tabela 1.	Rozpowszechnienie nowotworów jelita grubego świecie na podstawie danych GLOBOCAN 2020 [1, 19].....	12
Tabela 2.	Zapadalność na nowotwory jelita grubego na świecie podstawie danych GLOBOCAN 2020 [1, 19].....	13
Tabela 3.	Umieralność na nowotwory jelita grubego na świecie podstawie danych GLOBOCAN 2020 [1, 19].....	14
Tabela 4.	Rozpowszechnienie nowotworów jelita grubego w Polsce na podstawie danych GLOBOCAN 2020 [1, 22].....	14
Tabela 5.	Chorobowość 5-letnia i 10-letnia nowotworów jelita grubego (ICD-10: C18-21) wg danych KRN [2]	15
Tabela 6.	Zapadalność na nowotwory jelita grubego w Polsce na podstawie danych GLOBOCAN 2020 i KRN 2018 [1, 2, 22].....	15
Tabela 7.	Umieralność na nowotwory jelita grubego w Polsce na podstawie danych GLOBOCAN 2020 i KRN 2018 [1, 2, 22].....	16
Tabela 8.	Częstość problemów raportowanych przez angielskich pacjentów z CRC na podstawie kwestionariusza EuroQoL-5D [26].....	17
Tabela 9.	Koszty bezpośrednie i pośrednie CRC w Finlandii w zależności od etapu choroby [29] ...	19
Tabela 10.	Świadczenia ZUS wydane 2020 r. z powodu raka jelita grubego [34]	21
Tabela 11.	Wydatki na świadczenia zdrowotnych ZUS w 2015 r. [31]	21
Tabela 12.	Przeżycie pacjentów w zależności od obecności dMMR/MSI-H i stopnia resekcyjności nowotworu [6, 52].....	27
Tabela 13.	Przeżycie całkowite pacjentów z mCRC z dMMR w zależności od linii leczenia [13, 14, 54]	28
Tabela 14.	Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1 [60]	34
Tabela 15.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej	35
Tabela 16.	Schematy terapeutyczne zalecane do zastosowania u pacjentów z mCRC [7, 8, 45–47, 63, 64].....	38
Tabela 17.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dla wnioskowanej interwencji	42
Tabela 18.	Liczba pacjentów otrzymujących świadczenia w ramach programu lekowego B.4 [32]	45
Tabela 19.	Schemat PICO	48
Tabela 20.	Schemat dawkowania i czas trwania podania dożylnego niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w mCRC [57].....	50
Tabela 21.	Częste i bardzo częste działania niepożądane podczas leczenia niwolumabem 3 mg/kg m.c. w skojarzeniu z ipilimumabem 1 mg/kg w przypadku 4 pierwszych dawek, a następnie w monoterapii w raku nerkowokomórkowym oraz CRC z dMMR/MSI-H [57]	51
Tabela 22.	Często i bardzo często występujące działania niepożądane podczas leczenia ipilimumabem 1 mg/kg m.c. w skojarzeniu z niwolumabem 3 mg/kg w przypadku 4 pierwszych dawek, a następnie niwolumabem w monoterapii w raku nerkowokomórkowym oraz CRC z dMMR/MSI-H [57]	53
Tabela 23.	Często i bardzo często występujące działania niepożądane obserwowane podczas terapii 5-fluorouracylem [74–76]	55
Tabela 24.	Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających 5-fluorouracyl [32, 73–76]	55
Tabela 25.	Często i bardzo często występujące działania niepożądane obserwowane podczas terapii leukoworyną z 5-fluorouracylem [77–79].....	57
Tabela 26.	Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających leukoworynę [32, 73, 77–79]	58
Tabela 27.	Często i bardzo często występujące działania niepożądane obserwowane podczas terapii irynotekaniem [80–82].....	59
Tabela 28.	Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających oksaliplatynę [32, 73, 80–82]	60
Tabela 29.	Często i bardzo często występujące działania niepożądane obserwowane podczas terapii oksaliplatyną [83, 84]	61
Tabela 30.	Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających oksaliplatynę [32, 73, 83, 84]	61

Tabela 31.	Często i bardzo często występujące działania niepożądane obserwowane podczas terapii kapecytabiną [85–88].....	63
Tabela 32.	Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających kapecytabinę [32, 73, 85–88] 64	
Tabela 33.	Często i bardzo często występujące działania niepożądane obserwowane podczas terapii bewacyzumabem [89–93]	65
Tabela 34.	Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających bewacyzumab [32, 73, 89–93]	66
Tabela 35.	Często i bardzo często występujące działania niepożądane podczas leczenia afliberceptem [94]	68
Tabela 36.	Często i bardzo często występujące działania niepożądane podczas leczenia cetuksymabem [95]	69
Tabela 37.	Często i bardzo często występujące działania niepożądane podczas leczenia panitumumabem [96]	71
Tabela 38.	Dawka początkowa triflurydyny/typiracylu obliczana na podstawie powierzchni ciała pacjenta [97].....	72
Tabela 39.	Często i bardzo często występujące działania niepożądane podczas leczenia triflurydyną/typiracylem [97].....	73
Tabela 40.	Definicje cech TNM CRC wg klasyfikacji UICC wg 8 edycji UICC [36].....	80
Tabela 41.	Klasyfikacja zaawansowania klinicznego CRC wg 8 edycji UICC [36]	80
Tabela 42.	Wybrane schematy chemioterapii uzupełniającej i systemowej w leczeniu CRC [7, 36] ...	81
Tabela 43.	Najważniejsze kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.4 „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C19-20) [10]	82
Tabela 44.	Podsumowanie statusu refundacyjnego substancji czynnych wymienianych przez wytyczne praktyki klinicznej [10]	83

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1.	Lokalizacja i stadia zaawansowania CRC	10
Rysunek 2.	Odpowiedź na immunoterapię z wykorzystaniem inhibitorów punktu kontrolnych (np. niwolumab, ipilimumab) w zależności od stanu stabilności mikrosatelitarnej.....	11
Rysunek 3.	Czynniki ryzyka zachorowania na CRC [31, 36].....	22
Rysunek 4.	Uproszczony schemat ścieżek patogenezy do CRC [38]	24
Rysunek 5.	Objawy CRC w zależności od lokalizacji guza (opracowanie własne na podstawie [17, 37, 49]).....	26
Rysunek 6.	Metody terapeutyczne stosowane w leczeniu CRC w zależności od stadium zaawansowania [7].....	29
Rysunek 7.	Mechanizm działania niwolumabu i ipilimumabu [59]	32
Rysunek 8.	Podsumowanie refundowanych w Polsce metod leczenia mCRC w zależności od linii	40

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Zapadalność na CRC w zależności od obecności przerzutów w momencie diagnozy na podstawie danych SEER z lat 2014–2018 [4, 5]	13
Wykres 2.	Zmiana jakości życia wg kwestionariusza EORTC-QLQ C-30 w zależności od linii chemioterapii u pacjentów zaawansowanym CRC (domeny funkcjonalne) [27].....	18
Wykres 3.	Zmiana jakości życia wg kwestionariusza EORTC-QLQ C-30 w zależności od linii chemioterapii u pacjentów zaawansowanym CRC (objawy) [27]	18
Wykres 4.	Średnie obserwowane i długoterminowe koszty leczenia CRC w Hiszpanii w zależności od jego stadium [30].....	20
Wykres 5.	Łączne nakłady NFZ poniesione na leczenie chorych z CRC w latach 2012–2016	20
Wykres 6.	Absencja chorobowa w 2020 r. z powodu najczęstszych nowotworów (dane ZUS) [34]...21	
Wykres 7.	Odsetki 5-letnich przeżyć u pacjentów z CRC w zależności od obecności przerzutów na podstawie danych SEER z lat 2011–2017 [4, 5]	26
Wykres 8.	Przeżycie pacjentów z mCRC w zależności od obecności dMMR/MSI-H [53]	27

Aneks A. Materiały dodatkowe

A.1. Klasyfikacja TNM

Tabela 40.
Definicje cech TNM CRC wg klasyfikacji UICC wg 8 edycji UICC [36]

Klasyfikacja TNM	
Guz pierwotny (cecha T)	
Tx	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Guz nacieka warstwę podśluzową
T2	Guz nacieka warstwę mięśniową
T3	Guz nacieka przez warstwę mięśniową do warstwy podsurowiczkowej bądź tkanki okołookrężnicze lub okołodbytnicze
T4a	Guz przechodzi przez otrzewną trzewną
T4b	Guz bezpośrednio nacieka inne narządy lub struktury
Regionalne węzły chłonne (cecha N)	
Nx	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1a	Obecność przerzutów w 1 węzle chłonnym
N1b	Obecność przerzutów w 2–3 węzłach chłonnych
N1c	Brak przerzutów w węzłach chłonnych ale są depozyty komórek nowotworowych w warstwie podsurowiczej albo w niepokrytych otrzewną tkankach okołookrężniczych lub okołodbytniczych
N2a	Obecność przerzutów w 4–6 węzłach chłonnych
N2b	Obecność przerzutów w ≥7 węzłach chłonnych
Cecha M (przerzuty odległe)	
M0	Nie stwierdza się obecności przerzutów odległych
M1a	Przerzuty odległe do 1 organu bez obecności przerzutów do otrzewnej
M2b	Przerzuty odległe ograniczone do ≥2 organów bez obecności przerzutów do otrzewnej
M1c	Obecne przerzuty do otrzewnej bez lub z obecnością przerzutów do innych organów

Tabela 41.
Klasyfikacja zaawansowania klinicznego CRC wg 8 edycji UICC [36]

Stopień zaawansowania	Guz pierwotny	Regionalne węzły chłonne	Przerzuty odległe
0	Tis	N0	M0
I	T1–T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1–2	N1a–c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3–4a	N1a–c	M0

Stopień zaawansowania	Guz pierwotny	Regionalne węzły chłonne	Przerzuty odległe
IIIC	T2–3	N2a	M0
	T1–2	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T3–4a	N2b	M0
	T4b	N1–2	M0
IVA	Każde T	Każde N	M1a
IVB	Każde TN1	Każde N	M1b
IVC	Każde TN1	Każde N	M1c

A.2. Dawkowanie chemioterapii

Tabela 42.
Wybrane schematy chemioterapii uzupełniającej i systemowej w leczeniu CRC [7, 36]

Schemat chemioterapii	Lek	Dawkowanie	Częstość	Zastosowanie	
				CTU	CTP
LVFU2	LV	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, dzień 1. i 2.	Co 14 dni	TAK	TAK
	5-FU	400 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1. i 2. 600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h, dzień 1. i 2.			
FOLFOX (FOLFOX-4)	LV	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, dzień 1. i 2.	Co 14 dni	TAK	TAK
	5-FU	400 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1. i 2. 600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h, dzień 1. i 2.			
	OXA	85 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h jednocześnie z folinianem, dzień 1.			
FOLFIRI	LV	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, dzień 1. i 2.	Co 14 dni	NIE	TAK
	5-FU	400 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1. i 2. 600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h, dzień 1. i 2.			
	IRI	180 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 30–90 min, dzień 1.			
FOLFOXIRI	LV	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, dzień 2. i 3.	Co 14 dni	NIE	TAK
	5-FU	400 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 2. i 3. 600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h, dzień 2. i 3.			
	OXA	65 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h jednocześnie z folinianem, dzień 2.			
	IRI	150 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 30 min, dzień 1.			
CAPOX (XELOX)	CPE	850–1000 mg/m ² <i>p.o.</i> 2 x dziennie, dzień 1.–14.	Co 21 dni	TAK	TAK
	OXA	130 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1.			
Monoterapia irynotekaniem	IRI	350 mg/m ² <i>i.v.</i> , dzień 1.	Co 21 dni	NIE	TAK
Monoterapia kapecytabiną	CPE	1250 mg/m ² <i>p.o.</i> 2 x razy dziennie, dzień 1.–14.	Co 21 dni	TAK	TAK

5-FU – 5-fluorouracyl; CPE – kapecytabina (*capecitabine*); CTP – chemioterapia paliatywna; CTU – chemioterapia uzupełniająca; IRI – irynotekan (*irinotecan*); *i.v.* – dożylnie (łac. *in venam*) LV – leukoworyna / folinian wapnia (*leukovorin*); OXA – oksaliplatyna (*oxaliplatin*); *p.o.* – doustnie (łac. *per os*)

A.3. Refundacja w Polsce

Tabela 43.
Najważniejsze kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.4 „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C19-20) [10]

Lek	I linia	II linia	III linia / III– IV linia (tylko triflurydyna/typiracyl)
Aflibercept	Nie dotyczy	<ul style="list-style-type: none"> ◦ brak możliwości wykonania radykalnej metastazektomii ◦ udokumentowana nieskuteczność CTH I linii z udziałem FP i OXA ◦ brak wcześniejszego stosowania IRI i AFL ◦ stan sprawności WHO 0–1^c ◦ brak przeciwwskazań do terapii FOLFIRI ◦ brak przeciwwskazań do stosowania^d 	Nie dotyczy
Bewacyzumab	<ul style="list-style-type: none"> ◦ wcześniejsze stosowanie CTH uzupełniającej z OXA ◦ potwierdzona obecność mutacji KRAS lub NRAS ◦ brak przeciwwskazań do stosowania^a 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ brak wcześniejszego stosowania CTH uzupełniającej z OXA ◦ stan sprawności WHO: 0-2 ◦ brak przeciwwskazań do stosowania^a 	Nie dotyczy
Cetuksymab	<ul style="list-style-type: none"> ◦ nieobecne mutacje KRAS, NRAS i BRAF ◦ stan sprawności WHO: 0–1 ◦ brak przeciwwskazań do terapii FOLFIRI lub FOLFOX ◦ brak przeciwwskazań do stosowania^b ◦ 12-mies. od zakończenia CTH uzupełniającej z OXA* 	Nie dotyczy	<ul style="list-style-type: none"> ◦ nieobecne mutacje KRAS, NRAS i BRAF ◦ brak wcześniejszego leczenia PAN i CET z powodu CRC ◦ stan sprawności WHO: 0-2 ◦ brak przeciwwskazań do stosowania^b
Panitumumab	<ul style="list-style-type: none"> ◦ nieobecne mutacje KRAS, NRAS i BRAF ◦ stan sprawności WHO: 0–1 ◦ brak przeciwwskazań do terapii FOLFIRI lub FOLFOX ◦ brak przeciwwskazań do stosowania^b ◦ 12-mies. od zakończenia CTH uzupełniającej z OXA* 	Nie dotyczy	<ul style="list-style-type: none"> ◦ stan sprawności WHO: 0-1 ◦ wyniki badań laboratoryjnych zgodne ChPL ◦ udokumentowana nieskuteczność wcześniejszej CTH opartej na FP, OXA i IRI, terapii z zastosowaniem leków anti-VEGF oraz leków anti-EGFR lub brak możliwości zastosowania wymienionych powyżej metod
Triflurydyna/typiracyl	Nie dotyczy	Nie dotyczy	

*Dotyczy tylko terapii skojarzonej z FOLFOX; AFL – aflibercept; CET – cetuksymab; CTH – chemoterapia; FP – fluoropiryymidyna; IRI – irynotekan; OXA – oksaliplatyna; PAN - panitumumab

Wspólne kryteria kwalifikacji: histologicznie potwierdzony CRC w IV stadium zaawansowania, niemożliwe radykalne leczenie operacyjne, możliwa ocena odpowiedzi na leczenie wg RECIST, wiek powyżej 18 lat, wykluczenie ciąży, brak wcześniejszego leczenia mCRC (tylko dla I linii), odpowiednie funkcjonowanie szpiku, wątroby i nerek (zgodnie z wartościami progowymi określonymi w programie), nieobecne przerzuty w mózgu, brak nadwrażliwości na substancje pomocnicze

a) Tj. nieusunięta zmiana pierwotna w jelicie grubym, wrzody żołądka lub dwunastnicy, niestabilne ciśnienie tętnicze lub choroba niedokrwienna serca, naczyniowe choroby OUN, wrodzona skaza krwotoczna, nabyta koagulopatia, stany chorobowe przebiegające ze zwiększonym ryzykiem krwawień, stosowanie leków przeciwkrzepliwych lub antyagregacyjnych, niegojące się rany, operacja w ciągu ostatnich 4 tyg., białkomoc.

b) Tj. włóknienie płuc lub śródmiąższowe zapalenia płuc.

c) WHO=0 dla dowolnej liczby przerzutów odległych; WHO=1 tylko dla jednego przerzutu odległego

d) Tj. nieusunięta zmiana pierwotna w jelicie grubym, wrzody żołądka lub dwunastnicy, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niewydolność krążenia NYHA III-IV, tętnicyz incydent zakrzepowo-zatorowy, żyłne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe st. IV, choroby naczyniowe OUN, wrodzona skaza krwotoczna, nabyta koagulopatia, stany chorobowe ze zwiększonym ryzykiem krwawień, niegojące się rany, operacja w ciągu ostatnich 4 tyg., białkomoc.

Tabela 44.

Podsumowanie statusu refundacyjnego substancji czynnych wymienianych przez wytyczne praktyki klinicznej [10]

Refundacja substancji czynnych w CRC:				Schematy terapeutyczne zawierające daną substancję czynną:		
Substancja czynna	TAK/NIE	Refundowane preparaty	Kat. dostępności WLR*	Zalecane przez wytyczne	Refundowane w mCRC	Linia
5-fluorouracyl (5-FU)	TAK	Fluorouracil Accord, 5-fluorouracil Ebewe, Fluorouracil medac	C.26	LVFU2; 5-FU+BEV, FOLFIRI, FOLFIRI+AFL, FOLFIRI+BEV, FOLFIRI+CET, FOLFIRI+PAN, FOLFIRI+RAM, FOLFOX, FOLFOX+BEV, FOLFOX+CET, FOLFOX+PAN, FOLFOXIRI, FOLFOXIRI+BEV	FOLFIRI+BEV, FOLFIRI+CET, FOLFIRI+PAN, FOLFOX+CET, FOLFOX+PAN	I
					LVFU2, FOLFIRI, FOLFOX, FOLFOXIRI	≥I
					FOLFIRI+AFL, FOLFOX+BEV	II
Aflibercept (AFL)	TAK	Zaltrap	B.4	FOLFIRI+AFL, IRI+AFL	FOLFIRI+AFL	II
Bewacyzumab (BEV)	TAK	Abevmy, Avastin, Mvasi, Zirabev, Alymsys	B.4	5FU+BEV, CAPOX+BEV, FOLFIRI+BEV, FOLFOX+BEV, IRI+BEV, IRI+OXA+BEV, CPE+BEV, TRI/TYP+BEV	FOLFIRI+BEV	I
					FOLFOX+BEV	II
Binimetynib (BIN)	NIE	-	-	ENK+CET+BIN	-	-
Cetuksymab (CET)	TAK	Erbix	B.4	CET, ENK+CET, FOLFIRI+CET, FOLFOX+CET, IRI+CET	FOLFIRI+CET, FOLFOX+CET	I
					CET	III
Dabrafenib (DAB)	NIE	-	-	PAN+DAB+TRA	-	-
Enkorafenib (ENK)	NIE	-	-	ENK+CET, ENK+PAN, ENK+CET+BIN	-	-
Fam-trastuzumab (FAM)	NIE	-	-	FAM	-	-
Ipilimumab (IPI)	NIE	-	-	NIVO+IPI	-	-
Irynotekan (IRI)	TAK	Campto, Irinotekan Kabi, Irinotecan Accord	C.35	FOLFIRI, FOLFIRI+AFL, FOLFIRI+BEV, FOLFIRI+CET, FOLFIRI+PAN, FOLFIRI+RAM, FOLFOXIRI, FOLFOXIRI+BEV, IRI, IRI+AFL, IRI+BEV, IRI+CET, IRI+OXA, IRI+OXA+BEV, IRI+PAN, IRI+RAM	FOLFIRI+BEV, FOLFIRI+CET, FOLFIRI+PAN	I
					FOLFIRI, FOLFOXIRI, IRI, IRI+OXA	≥I
					FOLFIRI+AFL	II
Kapcytabina (CPE)	TAK	Capecitabine Glenmark, Capecitabine Accord, Ecansya, Xeloda	C.5a	CAPOX, CAPOX+BEV, CPE, CPE+BEV	CAPOX, CPE	≥I
Lapatynib (LAP)	NIE	-	-	TRANS+LAP	-	-
Leukoworyna (LV)	TAK	Calciumfolinat-Ebewe ^a	A.1	LVFU2, FOLFIRI, FOLFIRI+AFL, FOLFIRI+BEV, FOLFIRI+CET, FOLFIRI+PAN, FOLFIRI+RAM, FOLFOX, FOLFOX+BEV, FOLFOX+CET, FOLFOX+PAN, FOLFOXIRI, FOLFOXIRI+BEV	FOLFIRI+BEV, FOLFIRI+CET, FOLFIRI+PAN, FOLFOX+CET, FOLFOX+PAN	I
		Calciumfolinat Ebewe, Calcium folinate Sandoz	C.0.02		LVFU2, FOLFIRI, FOLFOX, FOLFOXIRI	≥I
		Levofolic	C.0.01		FOLFIRI+AFL, FOLFOX+BEV	II

Refundacja substancji czynnych w CRC:				Schematy terapeutyczne zawierające daną substancję czynną:		
Substancja czynna	TAK/NIE	Refundowane preparaty	Kat. dostępności WLR*	Zalecane przez wytyczne	Refundowane w mCRC	Linia
Niwolumab (NIV)	NIE	-	-	NIV, NIV+IPI	-	-
Oksaliplatyna (OXA)	TAK	Oxaliplatin Kabi, Oxaliplatin Accord	C.48	CAPOX, CAPOX+BEV, FOLFOX, FOLFOX+BEV, FOLFOX+CET, FOLFOX+PAN, FOLFOXIRI, IRI+OXA, IRI+OXA+BEV	FOLFOX+CET, FOLFOX+PAN	I
					CAPOX, FOLFOX, FOLFOXIRI, IRI+OXA	≥I
					FOLFOX+BEV	II
Panitumumab (PAN)	TAK	Vect bix	B.4	ENK+PAN, FOLFIRI+PAN, FOLFOX+PAN, IRI+PAN, PAN, PAN+DAB+TRA	FOLFIRI+PAN, FOLFOX+PAN	I
					PAN	III
Pembrolizumab (PEMB)	NIE	-	-	PEMB	-	-
Pertuzumab (PER)	NIE	-	-	TRANS+PER	-	-
Raltitrexed (RAL)	NIE	-	-	RAL	-	-
Ramucyrumab (RAM)	NIE	-	-	FOLFIRI+RAM, IRI+RAM	-	-
Regorafenib (REG)	NIE	-	-	REG	-	-
Trametynib (TRA)	NIE	-	-	PAN+DAB+TRA	-	-
Trastuzumab (TRANS)	NIE	-	-	TRANS+LAP, TRANS+PER	-	-
Triflurydyna+typiracyl (TRI/TYP)	TAK	Lonsurf	B.4	TRI/TYP, TRY/TYP+BEV	TRI/TYP	III, IV

*Poziom finansowania w ramach kat. B i C: wydawane bezpłatnie.

a) W nowotworach złośliwych. Wydawane bezpłatnie do limitu.