



***Analiza problemu decyzyjnego dla
produktu leczniczego Lonsurf®
(triflurydyna/typiracyl) w skojarzeniu
z bewacyzumabem w leczeniu
dorosłych pacjentów z przerzutowym
rakiem jelita grubego***

Kwiecień 2024

Analizę przeprowadzono na zlecenie:

Servier Polska Sp. z o.o.

ul. Burakowska 14

01-066 Warszawa

Wykonawca opracowania:

EconMed Europe Sp. z o.o.

ul. Królewska 21

32-087 Wola Zachariaszowska

www.econmed.eu

Autorzy:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Data zakończenia opracowania:

Kwiecień 2024

Konflikt interesów:

Autorzy raportu deklarują brak konfliktu interesów

Spis treści

Streszczenie	7
1. Cel analizy	9
2. Populacja.....	12
2.1. Opis choroby	12
2.1.1. Objawy	12
2.1.2. Etiologia	13
2.1.3. Patogeneza	14
2.1.4. Diagnostyka	15
2.1.5. Rokowanie	19
2.1.6. Epidemiologia.....	20
2.2. Leczenie	23
3. Konsekwencje społeczno-ekonomiczne	27
4. Jakość życia.....	30
5. Niezaspokojone potrzeby (<i>unmet need</i>).....	32
6. Interwencja.....	34
6.1. Podstawowe informacje	34
6.2. Rekomendacje i decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji	44
7. Komparator	47
7.1. Interwencje zalecane w wytycznych praktyki klinicznej	47
7.2. Aktualna praktyka medyczna w Polsce	51
7.3. Sposoby finansowania poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce	53
7.4. Wybór komparatora do analizy HTA	54
8. Punkty końcowe	57
9. Typ badania.....	58
10. Podsumowanie – PICOS i zakres analiz.....	59
10.1. Zakres analizy klinicznej oraz schemat PICOS	59
10.2. Zakres analizy ekonomicznej	60
10.3. Zakres analizy wpływu na system ochrony zdrowia	61
11. Aneks.....	62
11.1. Program lekowy B.4.....	62
11.2. Gradacja rekomendacji w wytycznych	66
11.3. Ceny leków refundowanych w leczeniu raka jelita grubego.....	68

12.	Bibliografia.....	72
13.	Spis tabel i rysunków	77
14.	Spis rysunków	78

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BEW	bewacyzumab
BRAF	homolog onkogenu wirusa mysiego mięsaka v-Raf B (ang. <i>v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMS	konsensus dotyczący podtypów molekularnych (ang. <i>consensus molecular subtypes</i>)
CR	skumulowane ryzyko (ang. <i>cumulative risk</i>)
CRC	rak jelita grubego (ang. <i>colorectal cancer</i>)
dMMR	niedobór naprawy niedopasowań (ang. <i>mismatch repair deficiency</i>)
DNA	kwasy dezoksyrybonukleinowe
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HER2	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10 ICD-11	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób, wydanie 10 i 11 (ang. <i>International Classification of Diseases, 10th or 11th Edition</i>)
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>international normalized ratio</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
KRAS	gen kodujący białko zaangażowane w szlaki sygnalizacji komórkowej (ang. <i>Kirsten rat sarcoma virus</i>)
MMR	geny naprawcze (mutatorowe) korygujące błędy w nici DNA (ang. <i>mismatch repair genes</i>)
MSI	niestabilność mikrosatelitarna (ang. <i>microsatellite instability</i>)
MSI-H	wysoka niestabilność mikrosatelitarna
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PICOS	schemat oceny badań klinicznych: populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RAS	rodzina białek zaangażowanych w szlaki sygnalizacji komórkowej
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>

SMC	Scottish Medicines Consortium
T/T	Triflurydyna/Typiracyl
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WNT	nazwa szlaku sygnalizacyjnego w karcynogenezie
zł	złoty polski

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest przygotowanie pełnej dokumentacji HTA dla triflurydyny/typiracylu (preparatu Lonsurf®) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego u dorosłych pacjentów. W ramach przedstawionej analizy zobrazowany zostanie problem zdrowotny: podstawowe informacje dotyczące raka jelita grubego: klasyfikacja, etiologia, obraz kliniczny, przebieg naturalny, rokowanie, rozpoznawanie i leczenie.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Servier Polska Sp. z o.o.

Populacja

Wnioskowane wskazanie obejmuje zastosowanie triflurydyny/typiracylu (T/T) w skojarzeniu z bewacyzumabem (BEW) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń (anty-VEGF) lub skierowanych przeciwko receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu (anty-EGFR) lub braku możliwości zastosowania wymienionych metod. Wskazanie będące przedmiotem analizy zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku triflurydyna/typiracyl.

Nowotwór jelita grubego należy do grupy nowotworów o wzrastającej zapadalności i umieralności. Obecnie stanowi on już około 10% rocznych zachorowań i wywołanych nowotworami na całym świecie. Ilość zachorowań wzrasta szczególnie w społeczeństwach starzejących się oraz tych o wysokim wskaźniku dobrobytu.

na raka jelita grubego Według danych podanych przez Światową Organizację Zdrowia w 2020 roku w Polsce zdiagnozowano 25 597 przypadków raka jelita grubego co stanowi 12,5% wszystkich odnotowanych nowotworów. Liczba nowych przypadków u mężczyzn wyniosła 14 840 (14,4%), a w populacji kobiet 10 757 (10,6%). Śmiertelność w ciągu roku wyniosła 9 382 (7,9%), co stanowi drugie miejsce wśród nowotworów w Polsce.

Leczenie pacjenta z rakiem jelita grubego może przebiegać w zróżnicowany sposób a dobór optymalnej metody zależy od stopnia zaawansowania choroby w momencie wykrycia. W przypadku pacjentów przejawiających korzystne rokowanie postępowaniem z wyboru jest chirurgiczne usunięcie guza wraz z regionalnym splotem chłonny, a w razie bardziej zaawansowanego stanu choroby – również sąsiednich struktur anatomicznych dotkniętych przez nacieki nowotworowe. Radioterapia towarzysząca (przed- i/lub pooperacyjna) ma w przypadku raka jelita grubego znaczenie marginalne.

Dalszy schemat postępowania ściśle wynika ze stopnia zaawansowania karcynogenezy, ocenianego patomorfologicznie już po resekcji: pacjenci w pierwszym stopniu zaawansowania podlegają wyłącznie obserwacji, natomiast ci, którzy reprezentują drugi stopień i istnieje u nich duże ryzyko nawrotu, mogą być kierowani na leczenie uzupełniające w postaci chemioterapii. Wszyscy chorzy w trzecim stopniu zaawansowania powinni zacząć

pobierać chemioterapię jak najszybciej po zabiegu chirurgicznym – o ile nie występują u nich silne przeciwwskazania do takiej formy leczenia uzupełniającego.

Obecnie medycyna dysponuje również nowoczesnymi terapiami opartymi na lekach biologicznych lub antymetabolitach, które dzięki selektywnemu działaniu na komórki nowotworowe przynoszą większe efekty terapeutyczne przy jednoczesnym ograniczeniu skutków ubocznych. Terapie zaprojektowane w celu precyzyjnego atakowania konkretnych molekularnych cech komórek nowotworowych wykorzystujące te nowoczesne leki nazywa się terapiami celowanymi molekularnie.

Konsekwencje społeczno-ekonomiczne

Zapadalność i śmiertelność spowodowana rakiem jelita grubego niesie ze sobą wyraźne konsekwencje społeczno-ekonomiczne. Choroba wymaga znacznego zużycia nakładów potrzebnych do opieki nad osobą chorą. Sumaryczne nakłady płatnika publicznego poniesione na leczenie chorych (świadczenia szpitalne i ambulatoryjne, chemioterapia i program lekowy) z nowotworem jelita grubego (C18-C21) wzrosły od 645 mln zł w 2012 do 821 mln zł w 2016 r. (wzrost o 27%). W tym samym czasie liczba chorych z rakiem jelita grubego wzrosła o 17% z 98 tys. do ponad 115 tys. Oszacowane całkowite koszty pośrednie związane z utratą produktywności z powodu raka jelita grubego w skali kraju w 2015 r. mieściły się w przedziale 2 203,5 mln zł do 2 356,2 mln zł rocznie, z czego 1,9 mld zł to koszty przedwczesnych zgonów, a 290 – 442 mln zł – koszty utraconej produktywności.

Jakość życia

Diagnostyka i leczenie raka jelita grubego powodują duże obciążenie dla pacjentów i znacznie wpływają na ich jakość życia. Leczenie indukuje stres, lęk, zmęczenie oraz ból. Pacjentów dotyczą dysfunkcje seksualne, zmiany w jelitach utrudniające wypróżnienia, powodujące krwawienie z odbytu i niedokrwistość. Opublikowane niedawno australijskie badanie ujawnia, że nawet po wyleczeniu, wielu pacjentów zauważa u siebie wystąpienie dodatkowych barier obniżających jakość życia, takie jak trudności z powrotem do pracy i problemy finansowe, ale także zahamowania emocjonalne i stany lękowe.

Niezaspokojone potrzeby

Niezaspokojone potrzeby pacjentów zwiększają obciążenie opiekunów a niezaspokojone potrzeby opiekunów również wpływają na funkcjonowanie obydwu stron – i opiekunów, i pacjentów. W czerwcu 2023 roku miał miejsce panel dyskusyjny z udziałem ekspertów z dziedziny onkologii, w którym zidentyfikowano i sprecyzowano zasadnicze obszary, w których leczenie raka jelita grubego wciąż pozostawia wiele niezaspokojonych potrzeb. Do kluczowych zagadnień wymagających jak najszybszej poprawy dyskutanci zaliczyli m.in.: konieczność konsekwentnego testowania pacjentów pod kątem występowania biomarkerów, uwzględnienie nowych metod do oceny obciążenia molekularnego chorobą, potrzebę zwiększenia liczby skutecznych badań przesiewowych w celu zapobiegania rakowi jelita grubego i ograniczenia liczby przypadków wymagających zaawansowanego

leczenia, postęp w leczeniu koniugatami przeciwciał z lekami oraz większe wykorzystanie immunoterapii, zwrócenie większej uwagi na przypadki zachorowań w populacji osób młodych, przed 45 rokiem życia.

Interwencja

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie triflurydyny/typiracylu (produkt leczniczy Lonsurf®) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anti-VEGF lub anti-EGFR.

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu Lonsurf w skojarzeniu z bewacyzumabem oceniono w międzynarodowym, randomizowanym badaniu klinicznym SUNLIGHT, które angażowało pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. W głównych punktach końcowych jakimi było przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS) skojarzenie preparatu Lonsurf z bewacyzumabem przyniosło istotne statystycznie korzyści w porównaniu z monoterapią:

- mediana OS w ramieniu interwencji wyniosła 10,8 mies. (95% CI: 9,4; 11,8) a w ramieniu komparatora 7,5 mies. (95% CI: 6,3; 8,6);
- mediana PFS w ramieniu interwencji wyniosła 5,6 mies. (95% CI: 4,5; 5,9) w porównaniu z 2,4 mies. (95% CI: 2,1; 3,2) w ramieniu komparatora.

Komparator

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonywano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz Wytyczne oceny technologii medycznych. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć także kwestie takie jak skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

Przy wyborze komparatora dla T/T w skojarzeniu z bewacyzumabem w przerzutowym raku jelita grubego rozpatrywano technologie medyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej, finansowane z budżetu płatnika publicznego oraz stanowiące aktualną praktykę kliniczną w Polsce w wymienionym wskazaniu.

Jedyną terapią, która może stanowić komparator w drugiej albo kolejnych liniach leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego jest triflurydyna/typiracyl stosowany

bez skojarzenia. Bewacyzumab ma stanowić terapię typu *add on*, stosowaną równolegle do terapii prowadzonej za pomocą kombinacji T/T, a jego skuteczność i bezpieczeństwo należy porównać wyłącznie z analogicznym leczeniem prowadzonym bez jego udziału (czyli z placebo). W praktyce oznacza to, że w ramach analizy klinicznej poszukiwane będą badania kliniczne porównujące pacjentów leczonych terapią T/T skojarzone z bewacyzumabem, bądź terapią T/T z placebo:

- Interwencja: triflurydyna/typiracyl skojarzone z bewacyzumabem,
- Komparator: triflurydyna/typiracyl z placebo.

Punkty końcowe

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTMiT, w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia. Ocena efektywności klinicznej skojarzonych leków: T/T + BEW w leczeniu pacjentów chorych na przerzutowego raka jelita grubego oparta będzie na punktach końcowych takich jak: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź na leczenie i czas jej trwania. Analizowane będą też punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa terapii oraz oceniony zostanie wpływ proponowanej kombinacji leków na poprawę jakości życia pacjentów, którzy tą terapię stosują.

Typ badania

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA zostały włączone badania eksperymentalne randomizowane i nierandomizowane z grupą kontrolną; badania obserwacyjne; opublikowane w formie pełnotekstowej.

Podsumowanie PICOS

Populacja: dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego, mający udokumentowaną nieskuteczność wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anti-VEGF i anti-EGFR lub braku możliwości zastosowania wymienionych metod.

Interwencja: Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) w skojarzeniu z bewacyzumabem. Dawkowanie zgodne z ChPL

Komparator: Triflurydyna/typiracyl (Lonsurf®) z placebo (brak leczenia dodatkowego bewacyzumabem u pacjentów otrzymujących T/T)

Punkty końcowe: skuteczność: całkowite przeżycie, czas przeżycia wolny od progresji, ogólny współczynnik odpowiedzi współczynnik kontrolo choroby; bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, zgony; jakość życia i wyniki zorientowane na pacjenta

Typ badań: badania eksperymentalne randomizowane i nierandomizowane z grupą kontrolną; badania obserwacyjne z grupą kontrolną;

Typ publikacji: badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz abstrakty konferencyjne wnoszące dodatkowe dane dla tych badań.

1. Cel analizy

Celem analizy było przygotowanie pełnej dokumentacji HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dla preparatu Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl, T/T) w skojarzeniu z bewacyzumabem (BEW) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego (ang. *colorectal cancer*, CRC) u dorosłych pacjentów. Analiza problemu decyzyjnego pozwoliła na określenie schematu PICOS: populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, typ badań (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study*), który nakreślił ramy przeprowadzenia raportu HTA dla rozpatrywanej interwencji.

W ramach przedstawionej analizy zobrazowany został problem zdrowotny: podstawowe informacje dotyczące raka jelita grubego: klasyfikacja, etiologia, obraz kliniczny, przebieg naturalny, rokowanie, rozpoznawanie i leczenie. Przedstawiono dane dotyczące obciążenia chorobą – epidemiologia, konsekwencje społeczno-ekonomiczne oraz jakość życia; wskazane zostały również niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście leczenia raka przerzutowego. W celu sprecyzowania komparatora dla wnioskowanej interwencji przeanalizowano aktualne wytyczne praktyki klinicznej, technologie zarejestrowane w Polsce w leczeniu raka jelita grubego oraz opcje terapeutyczne finansowane z budżetu płatnika publicznego w tym wskazaniu.

Kontekst analizy

Kluczowe dane dotyczące historii przebiegu procesu rejestracji nowego wskazania dla leku Lonsurf, w skojarzeniu z bewacyzumabem (w kontekście prac Rady Przejrzystości nad zasadnością wprowadzenia kompleksowych zmian w treści programu lekowego B.4.) są następujące:

- 4 maja 2023 r. w *New England Journal of Medicine* został opublikowany raport z próby klinicznej SUNLIGHT. Wyniki badania wykazały istotny statystycznie i znaczący klinicznie wpływ dodania bewacyzumabu (BEW) do leczenia triflurydyną/typiracylem (T/T) chorych w trzeciej linii przerzutowego raka jelita grubego. Mediana przeżycia całkowitego OS wyniosła 10,8 miesięcy w grupie T/T+BEW vs 7,5 miesięcy w grupie kontrolnej T/T. Redukcja ryzyka zgonu wyniosła 39% przy poziomie istotności $P < 0,001$;
- W lipcu 2023 r. terapia skojarzona triflurydyna/typiracyl z bewacyzumabem (T/T+BEW) została umieszczona w wytycznych leczenia przerzutowego raka jelita grubego ESMO z najwyższym poziomem dowodów naukowych [I; A], jako rekomendowany standard leczenia w trzeciej i dalszych liniach, niezależnie od obecności mutacji RAS i BRAF. Co istotne, leczenie skojarzone T/T+BEW otrzymało 4 punkty w skali *Magnitude of*

Clinical Benefit Scale ESMO – należy wskazać, że żadna technologia wymieniana w wytycznych ESMO dla CRC nie posiada wyższej punktacji MCBS;

- 26 lipca 2023 r. Komisja Europejska wydała decyzję zatwierdzającą skojarzenie leku Lonsurf® z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy otrzymali wcześniej dwa schematy leczenia przeciwnowotworowego;
- Obowiązujący na dzień wydania przez Komisję Europejską decyzji w sprawie terapii skojarzonej opis programu lekowego B.4, nie wykluczał możliwości zastosowania triflurydyny z typiracylem w skojarzeniu z bewacyzumabem – w programie nie określono czy połączenie T/T może zostać zastosowane wyłącznie w monoterapii czy też w kombinacji z innym lekiem;
- Dnia 26 lipca 2023 r. ukazał się protokół nr 29/2023 z posiedzenia Rady Przejrzystości AOTMiT z dnia 24 lipca 2023 r., na którym Rada Przejrzystości obradowała w sprawie zasadności wprowadzenia kompleksowych zmian w treści programu lekowego B.4, a także w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowej treści załącznika chemioterapii C.82.c BEVACIZUMABUM. W obu przypadkach opinie Rady były pozytywne. Zaproponowane zmiany w treści załącznika chemioterapii C.82.c BEVACIZUMABUM miały na celu poszerzenie dostępności leczenia bewacyzumabem u chorych z nowotworem złośliwym jelita grubego (C18), zgięcia esiczo–odbytniczego (C19) oraz odbytnicy (C20), poprzez odejście od wskazanych aktualnie schematów, stanu sprawności oraz ograniczenia dostępności dla pacjentów wolnych od przerzutów w OUN. Zaproponowane brzmienie odnosiło się jednak wyłącznie do wskazań rejestracyjnych bewacyzumabu. Zarówno analitycy Agencji, jak i Rada Przejrzystości przygotowując swoje stanowisko (opinię wydano z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.0.9.2023, OT.422.0.10.2023; data ukończenia: 19.07.2023 r.) nie mogli uwzględnić terapii skojarzonej T/T+BEW w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego, ze względu na fakt, iż posiedzenie Rady miało miejsce przed formalnym zatwierdzeniem wskazania przez Komisję Europejską. Ostatecznie, leczenie skojarzone T/T+BEW nie zostało uwzględnione przez Ministerstwo Zdrowia w ramach kompleksowych zmian w zakresie finansowania terapii w mCRC wprowadzonych od 1 listopada 2023 r., tj. zmian w opisie programu lekowego B.4 oraz w katalogu chemioterapii (załącznik C.82.c);

[Redacted text block]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- Przeszkodą w sfinansowaniu przez płatnika publicznego skojarzenia T/T+BEW zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESMO oraz statusem rejestracyjnym produktu leczniczego Lonsurf, pomimo złożenia przez podmiot odpowiedzialny stosownego wniosku o objęcie refundacją, pozostaną dalej zapisy Załącznika C.82.c określające warunki refundacji bewacyzumabu u pacjentów z nowotworem jelita grubego. Ograniczenie stanowią w tym wypadku w szczególności warunki stosowania BEW wyłącznie w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę, a także możliwość zastosowania BEW tylko w jednej, wybranej linii leczenia. Udostępnienie pacjentom przedmiotowej terapii wymaga zatem wprowadzenia zmian w zapisach załącznika C.82.c polegających na dodaniu kolejnego możliwego skojarzenia (T/T+BEW) oraz usunięcia ograniczenia zastosowania BEW jedynie do jednej, wybranej linii leczenia.

2. Populacja

Wnioskowane wskazanie obejmuje zastosowanie triflurydyny/typiracylu w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyń (ang. *anti-vascular endothelial growth factor*, anty-VEGF) lub skierowanych przeciwko receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *anti-epidermal growth factor receptor*, anty-EGFR) lub braku możliwości zastosowania wymienionych metod.

Wskazanie będące przedmiotem analizy zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu Lonsurf® [1].

2.1. Opis choroby

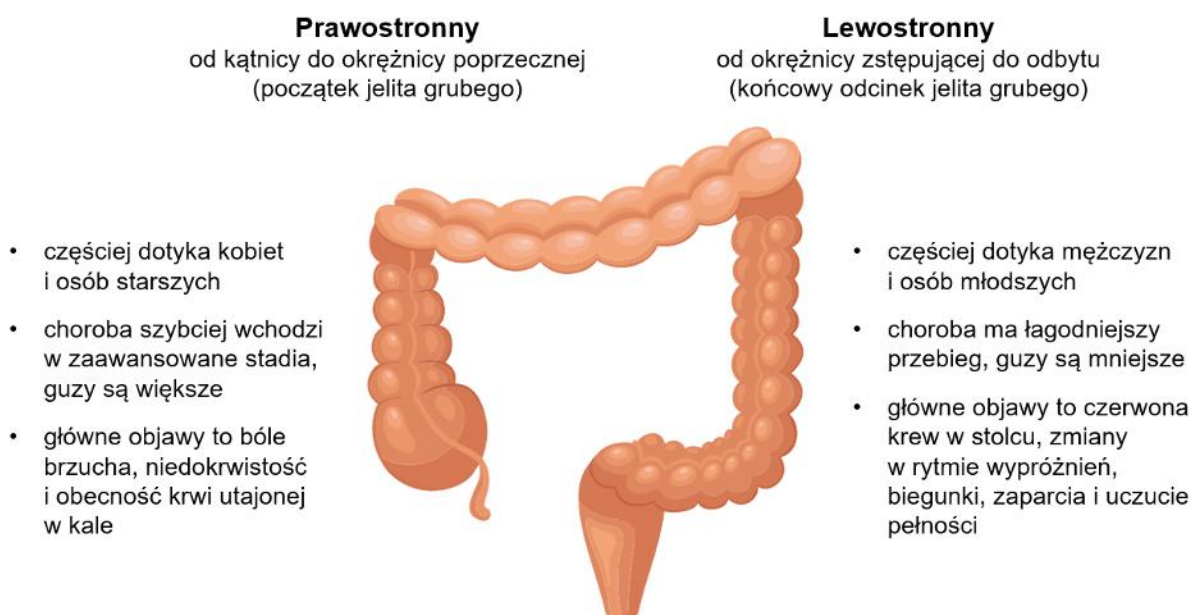
Rak jelita grubego to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy. Zgodnie z międzynarodową klasyfikacją chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 obejmuje rozpoznania: C18 *Nowotwór złośliwy jelita grubego*, C19 *Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego*, C20 *Nowotwór złośliwy odbytnicy*, oraz C21 *Nowotwór złośliwy odbytu i kanału odbytu* (wg ICD-11: 2B90 – *Nowotwory złośliwe jelita grubego*). W większości przypadków rozwija się na podłożu uszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. rak *in situ*, *carcinoma in situ*, CIS) – obecnego wyłącznie w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego – po nacieczeniu poza blaszkę właściwą błony śluzowej [2]. Guz pierwotny najczęściej zlokalizowany jest w odbytnicy (30-50%), esicy (15–20%), wstępnicy (14%), rzadziej w poprzecznicy (9%) lub zstępnicy (6%) [3].

2.1.1. Objawy

Początkowo choroba przebiega bezobjawowo i pacjent nie jest świadomy jej istnienia. Często bywa wykryta przypadkowo, podczas badań przesiewowych przy wykonaniu kolonoskopii [2].

Wystąpienie widocznych objawów świadczy o wzroście zaawansowania zmian nowotworowych. Pierwsze oznaki choroby mogą być zróżnicowane w zależności od umiejscowienia zmian w obrębie jelita – nieco inaczej przebiega choroba zlokalizowana w prawej i lewej części jelita grubego (Rysunek 1). Do najczęstszych objawów ogólnych należą obecność krwi w stolcu (widoczna gołym okiem lub utajona), zaparcia, biegunki, zmiana kształtu stolca, anemia, utrata masy ciała oraz gorączka [2].

Rysunek 1. Zróżnicowanie przebiegu choroby w zależności od strony zaatakowanego jelita



Opracowanie własne na podstawie źródeł [4,5]

2.1.2. Etiologia

Etiologia choroby została w dużej mierze poznana, udało się wyodrębnić główne czynniki ryzyka zachorowania. Niewątpliwie istotnym czynnikiem zachorowania na ten nowotwór jest wiek, choroba w 90% przypadków diagnozowana jest u osób po 50 roku życia. Zagrożenie wystąpienia nowotworu jelita grubego gwałtownie wzrasta po 45 roku życia i osiąga maksymalne wartości w ósmej dekadzie życia [6]. Pozostałe przyczyny powodujące metaplasje w jelicie grubym zgrupowano w cztery zespoły:

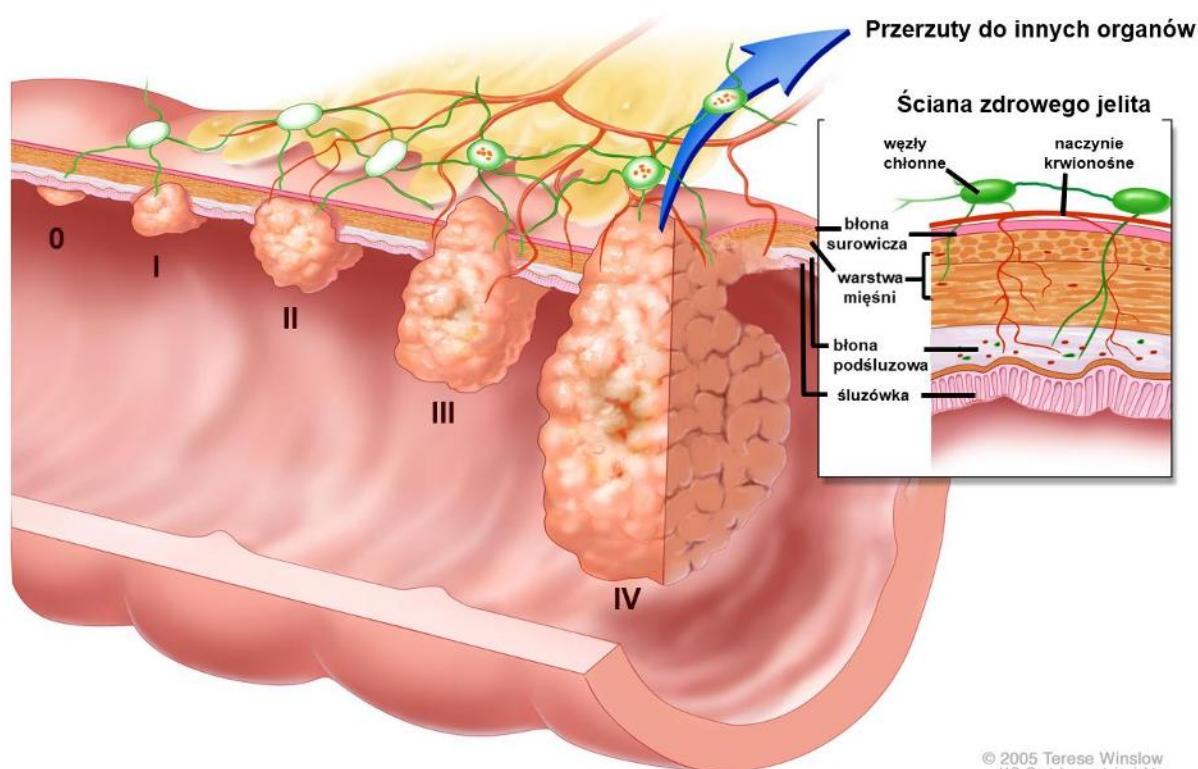
- Czynniki epidemiologiczne – palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, niski poziom aktywności fizycznej i zespół metaboliczny, będący konsekwencją takiego stylu życia: nadciśnienie, otyłość, cukrzyca, hipertriglicerydemia i niski poziom lipoprotein o dużej gęstości (ang. *high-density lipoprotein*, HDL). Wyższy poziom zachorowań notuje się również wśród przedstawicieli niektórych ras i grup etnicznych (np. Afroamerykanów oraz Żydów Aszkenazyjskich) oraz w regionach o wyższej zamożności i komforcie życia społeczeństw (wyższa zapadalność w Europie, Ameryce Północnej, Australii i Japonii w kontraście do względnie niskiej zapadalności w Afryce i Azji) [2];
- Czynniki jelitowe – występowanie polipów gruczolakowych (ang. *familial adenomatous polyposis*) ale także dziedzicznego raka jelita grubego bez polipowatości, tzw. zespół Lyncha (ang. *hereditary nonpolyposis colon cancer*). Ryzyko wzrasta kilkakrotnie w przypadku osób chorujących na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (20-krotny wzrost ryzyka zachorowania, zwłaszcza w przypadku *pancolitis*) oraz chorobę Leśniowskiego-Crohna (3-krotny wzrost ryzyka) [2];

- Czynniki dietetyczne – dieta bogatotłuszczowa i wysokokaloryczna, uboga w wapń i błonnik [2];
- Czynniki mieszane – przebyta radioterapia jamy brzusznej, chirurgiczne zmiany dróg odprowadzania moczu np. gdy zwieracz odbytu staje się jednocześnie zwieraczem cewki moczowej (tzw. ureterosigmoidostomia, zabieg podnoszący ryzyko wystąpienia jelita grubego aż 500-krotnie). Do czynników mieszanych kwalifikuje się również rodzinne występowanie raka jelita grubego mimo braku predyspozycji genetycznej [2,7].

2.1.3. Patogeneza

Patogeneza nowotworu jelita grubego, podobnie jak każdego innego nowotworu, ma źródło w niekontrolowanej proliferacji komórek. Jest to wynik mutacji materiału genetycznego komórek nabłonka i podścieliska, które zaczynając się masywnie powielać doprowadzają stopniowo do miejscowego rozrostu i nagromadzenia tkanki (Rysunek 2). Tworzą się polipy, narośla i guzy, początkowo miejscowe, wraz z zaawansowaniem procesu nowotworowego zaczynające migrować tworząc metastazy zwane inaczej przerzutami [2].

Rysunek 2. Poszczególne stadia rozwoju nowotworu w jelicie



Źródło: Portal *Biochemistry Molecular Biology* za U.S. Government [8]

Przyczyną błędów replikacji są najczęściej mutacje w genach odpowiedzialnych za naprawę uszkodzonego DNA, tzw. *mismatch repair genes*, MMR, a osoby noszące te mutacje określa się mianem RER+ (ang. *replication error positive*). Istnieje kilka grup protoonkogenów, czyli genów normalnie biorących udział w procesie regulacji podziałów komórkowych, które po zmutowaniu stają się onkogenami i doprowadzają do transformacji nowotworowej np. onkogeny z rodziny RAS (ang. *receptor tyrosine kinase activated*) czy onkogen BRAF (ang. *v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B*). Kolejnym zjawiskiem molekularnym występującym u chorych na CRC jest niestabilna długość alleli mikrosatelitarnych DNA (ang. *microsatellite instability*, MSI). Wszystko to czyni raka jelita grubego chorobą heterogenną, o zróżnicowanym podłożu molekularnym i, w konsekwencji, różnym przebiegu i rokowaniu [9].

2.1.4. Diagnostyka

Zasadniczą metodę profilaktyki wtórnej w przypadku raka jelita grubego stanowią badania przesiewowe. Wykrycie nowotworu we wczesnym stadium zwiększa skuteczność leczenia. Podstawową metodą diagnostyczną jest kolonoskopia a jeśli jej wykonanie nie jest możliwe, należy każdego roku wykonywać badanie kału na krew utajoną [3].

W przypadku podejrzenia już istniejącej choroby tj. gdy pacjent zauważył u siebie niepokojące objawy, lekarz zaczyna od prostego badania palcem przez odbyt (łac. *per rectum*), przechodząc następnie do bardziej zaawansowanych metod endoskopowych, pozwalających na obejrzenie wnętrza ciała za pomocą specjalistycznych urządzeń oraz pobranie wycinków do badania histopatologicznego [2]. Rektoskopia, sigmoidoskopia oraz kolonoskopia pozwalają zbadać okrężnicę pod kątem występowania w nich polipów i innych zmian, które mogą mieć charakter nowotworowy. W ich trakcie pobierane są wycinki do dalszych badań histopatologicznych (biopsja) a nawet dokonuje się natychmiastowej, skutecznej eradykacji niewielkich zmian (polipektomia) [2,10].

U pacjentów z przebyłym już rakiem jelita grubego, w przypadku podejrzenia wznowy okołoodbytniczej, wykonuje się diagnostykę cytologiczną za pomocą precyzyjnej aspiracji cienkoigłowej pozwalającej wykryć rozsianie komórek nowotworowych [10].

Jeśli powyższe badania potwierdziły obecność zmian nowotworowych w obrębie tkanek jelita grubego pacjent poddawany jest badaniom obrazowym w celu ustalenia operacyjności guzów, stopnia zajęcia przez nowotwór węzłów chłonnych i ewentualnej obecności przerzutów do odległych narządów i tkanek. Podstawowymi narzędziami diagnostycznymi są wtedy USG, tomografia komputerowa jamy brzusznej wraz z miednicą oraz RTG klatki piersiowej. W przypadku nowotworu zlokalizowanego w odbytnicy konieczny jest rezonans magnetyczny miednicy, gdyż USG ma tam niewystarczający zasięg obrazowania. W przypadku przerzutów

potencjalnie resekcyjnych stosuje się pozytonową emisyjną tomografię (PET-TK) pomagającą wykluczyć inne ogniska rozsialego nowotworu [2,3].

Z badań laboratoryjnych należy wykonać oznaczenie we krwi tzw. białkowych markerów nowotworowych w kierunku antygenu rakowo-embryonalnego (ang. *carcinoembryonic antigen*) [3], można też rozważyć przydatne w doborze strategii leczenia, aczkolwiek kosztowne badania molekularne (do określenia podtypu molekularnego) [12]. W przypadku rozszania się komórek nowotworowych na inne organy zalecane jest wykonanie testów na wiele biomarkerów, tzw. *next generation sequencing*. Pozwalają one na wykrycie rzadkich mutacji i ustalenie odpowiedniego leczenia [3].

Profilowanie molekularne jest nieodzownym elementem medycyny spersonalizowanej, w której decyzje terapeutyczne oparte są o indywidualne cechy choroby każdego pacjenta [13]. Mimo niepodważalnej wartości klinicznej profilowania, nie znajduje się ono powszechnie wśród wytycznych dotyczących badań przesiewowych – warunkiem decydującym zdają się być ograniczenia związane z ilością zasobów przeznaczanych w poszczególnych społeczeństwach na profilaktykę i leczenie [14].

W 2013 roku wyróżniono cztery podtypy molekularne raka jelita grubego (ang. *consensus molecular subtypes*, CMS), które z powodu różnego przebiegu i rokowania pozwalają na optymalny dobór skutecznej terapii w przypadku każdego z nich [11]. Charakterystyka poszczególnych typów CMS, wraz z ich przydatnością w planowaniu terapii znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 1. Charakterystyka czterech podtypów molekularnych nowotworu jelita grubego [12]

Podtyp	Charakterystyka
CMS1, Zapalny	Podtyp charakteryzujący się mutacjami o dużej częstotliwości (hipermutacje), w niskiej liczbie kopii. Towarzyszy temu niestabilność mikrosatelitarna i wysoki poziom metylacji epigenomu. Jest to podtyp wysoce immunogenny, powodujący obfite nacieki limfocytarne, przy małej liczbie fibroblastów. Klinicznie ma postać śluzotwórczą. Zlokalizowany jest najczęściej w proksymalnym odcinku jelita. Ma niskie ryzyko wznowy i lepsze rokowanie, jednak w przypadku nawrotu przyjmuje postać bardzo agresywną. Stanowi około 14% wszystkich przypadków CRC.
CMS2, Kanoniczny	Podtyp charakteryzujący się niestabilnością chromosomalną przy jednoczesnym braku hipermutacji. Silnie aktywuje szlak WNT oraz czynniki transkrypcyjne odpowiedzialne za proliferację i różnicowanie komórek. Wykazuje głównie fenotyp nabłonkowy. Zlokalizowany jest najczęściej w dystalnym odcinku jelita grubego. Daje względnie dobre rokowanie, z wysokim 5-letnim przeżyciem, również w przypadku nawrotów. Jest to najczęstszy podtyp, rozpoznawany u 37% chorych.
CMS3, Metaboliczny	Podtyp z największą częstością występowania mutacji w genie KRAS. Występuje w podobną częstością w różnych odcinkach jelita grubego. Cechuje się dobrym rokowaniem we wszystkich stopniach zaawansowania. Dotyczy około 13% pacjentów.

Podtyp	Charakterystyka
CMS4, Mezenchymalny	Podtyp powodujący nasiloną angiogenezę i aktywację szlaku transformującego czynnik wzrostu oraz białek związanych z odczynem zapalnym mikro środowiska. Występuje głównie w dystalnym odcinku jelita grubego. Wiąże się ze złym rokowaniem i częstymi nawrotami. Dotyczy 23% chorych.

CMS – podtypy molekularne raka jelita grubego (ang. *consensus molecular subtypes*); CRC – rak jelita grubego (ang. *colorectal cancer*); KRAS – gen kodujący białko zaangażowane w szlaki sygnalizacji komórkowej (ang. *Kirsten rat sarcoma virus*); WNT – nazwa szlaku sygnalizacyjnego w karcynogenezie.

Do oceny zaawansowania choroby stosuje się system TNM (ang. *tumor, node, metastasis*) stworzony przez *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* oraz *Union for International Cancer Control (UICC)*. Oparty jest on na takich czynnikach jak lokalizacja pierwotnego nowotworu, wielkość guza, stopień zajęcia pobliskich węzłów chłonnych oraz liczba wykrytych w organizmie ognisk nowotworowych (Tabela 2).

Tabela 2. Stopnie zaawansowania nowotworu określane klinicznie wg systemu cTNM [15,16]

Wyróżnik	Charakterystyka	
T – ocena guza pierwotnego (ang. <i>tumor</i>): jak głęboko przerasta ścianę jelita grubego	Tx	nie można ocenić guza pierwotnego
	T0	nie stwierdza się guza pierwotnego
	Tis	rak <i>in situ</i>
	T1	guz nacieka błonę podśluzową
	T2	guz nacieka warstwę mięśniową
	T3	guz nacieka przez warstwę mięśniową do warstwy podsurowiczkowej bądź tkanki okołookrężniczej lub okołodbytniczej
	T4	guz bezpośrednio nacieka inne narządy lub struktury i/lub przechodzi przez otrzewną trzewną
	T4a	guz przechodzi przez otrzewną trzewną
	T4b	guz bezpośrednio nacieka inne narządy lub struktury
N – ocena regionalnych węzłów chłonnych (ang. <i>nodes</i>): czy występują w nich komórki nowotworowe	Nx	nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
	N0	brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
	N1	obecność przerzutów w 1 do 3 węzłach chłonnych
	N1a	obecność przerzutów w 1 węźle chłonnym
	N1b	obecność przerzutów w 2 lub 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
	N2	obecność przerzutów w 4 lub więcej węzłach chłonnych
	N2a	obecność przerzutów w 4 do 6 węzłach chłonnych
N2b	obecność przerzutów w 7 lub więcej węzłach chłonnych	
M – przerzuty (ang. <i>metastasis</i>): czy stwierdzono je w obszarach/narządach poza okrężnicą	M0	nie stwierdza się obecności przerzutów odległych
	M1	przerzuty odległe do jednego lub więcej organu lub obecność przerzutów do otrzewnej
	M1a	przerzuty do jednego organu bez obecności przerzutów do otrzewnej
	M1b	przerzuty do dwóch lub więcej organów bez obecności przerzutów do otrzewnej

Wyróżnik	Charakterystyka
M1c	obecne przerzuty do otrzewnej bez lub z obecnością przerzutów do innych organów

cTNM – system oceny zaawansowania jaka jelita grubego oparty na danych klinicznych (ang. *tumor, node, metastasis*).

Po wykonaniu klasyfikacji klinicznej lekarze dokonują oceny stopnia zaawansowania nowotworu na podstawie badania histopatologicznego wyciętych tkanek guza oraz węzłów chłonnych – system pTNM (Tabela 3).

Tabela 3. Stopnie zaawansowania nowotworu określane patomorfologicznie wg pTNM [15, 16]

Wyróżnik	Charakterystyka
Stadium 0 (rak <i>in situ</i>)	komórki nowotworowe znajdują się w najbardziej wewnętrznej warstwie ściany jelita grubego
Stadium I	komórki nowotworowe przerastają ścianę (drugą i trzecią warstwę) jelita, nie występują jednak w węzłach chłonnych ani obszarach poza okrężnicą
Stadium II (A,B,C)	komórki nowotworowe przerastają ścianę (czwartą warstwę) jelita, nie występują jednak w węzłach chłonnych ani obszarach poza okrężnicą
Stadium III (A,B,C)	rak rozprzestrzenia się do pobliskich węzłów chłonnych lub występują złoże nowotworowe (małe guzy znajdujące się w tkance tłuszczowej wokół okrężnicy)
Stadium IV (A,B,C)	rak rozprzestrzenia się poza okrężnicę i pobliskie węzły chłonne, komórki nowotworowe atakują inne organy (najczęściej płuca i wątrobę)

in situ – „w miejscu”; pTNM – system oceny zaawansowania jaka jelita grubego oparty na danych patomorfologicznych (ang. *tumor, node, metastasis*).

Każdemu ze stopni zaawansowania przyporządkowany jest jeden zestaw cech TNM. Pozwala to na optymalny dobór ścieżki terapeutycznej dla chorych będących w poszczególnych stadiach choroby.

Obok oceny stopnia zaawansowania nowotworu należy dokonać również oceny stopnia jego złośliwości histologicznej. Jest to wskaźnik, który określa prawdopodobieństwo tego, jak szybko nowotwór może się rozwinąć i rozsiać na inne tkanki (innymi słowy czy mamy do czynienia z nowotworem łagodnym czy złośliwym). Jest to ważny element umożliwiający przewidywanie dalszego rozwoju choroby i określenie szans pacjenta na dalsze przeżycie. W ocenie histologicznej uwzględnia się zróżnicowanie komórek nowotworu, obraz ich jąder komórkowych oraz wskaźnik proliferacji [4,13].

Tabela 4. Charakterystyka stopni złośliwości histologicznej nowotworu jelita grubego [17]

Stopnie złośliwości histologicznej	Charakterystyka
GX	Stopień nie może zostać określony
G1	Komórki rakowe wyglądają podobnie do zdrowych komórek
G2	Komórki rakowe mają lekko zmieniony wygląd względem komórek zdrowych
G3	Komórki rakowe ledwie przypominają komórki zdrowe
G4	Komórki rakowe znacząco różnią się od zdrowych, guzy szybko rosną i rozprzestrzeniają się

G – stopień (ang. *grading*)

2.1.5. Rokowanie

Według danych *American Cancer Society*, wskaźniki przeżyć 5-letnich przy wykryciu nowotworu jelita grubego w stadium *in situ* wynoszą 91%. Rozsianie się raka na sąsiadujące narządy zmniejsza ten wskaźnik do 73%, natomiast przerzuty raka jelita grubego do odległych narządów obniżają odsetki przeżyć 5-letnich do 13% [18]. Ponieważ aż 80% wszystkich nowotworów jelita w chwili rozpoznania jest już w zaawansowanym stadium, średni odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-60%. Natomiast w Polsce wskaźnik ten jest niższy i wynosi ok. 40% [19].

Odsetki pięcioletnich przeżyć wśród pacjentów po resekcji guza w Polsce przedstawia Tabela 5.

Tabela 5. Odsetki pięcioletnich przeżyć wśród pacjentów po resekcji guza w Polsce [20,21]

Stopień/klasyfikacja TNM	Opis	5-letnie przeżycie
0/Tis, N0, M0	Zmiana wyłącznie w obrębie błony śluzowej	Ok. 100%
I/T1-T2, N0, M0	Zmiana wyłącznie w obrębie błony śluzowej i mięśniowej	85-100%
II/T3-T4, N0, M0	Guz przekraczający ścianę jelita	50-80%
III/T1-T4, N1-N2, M0	Przerzuty w węzłach chłonnych	30-60%
IV/T1-T4, N0-N2, M1	Przerzuty odległe	do 25%

TNM - system oceny zaawansowania guza jelita grubego oparty na danych klinicznych (ang. *tumor, node, metastasis*)

Stopień zaawansowania kancerogenezy, poziom złośliwości histologicznej oraz typ molekularny nowotworu wpływają na rokowanie: w przypadku CMS2 jest ono dobre, w przypadku CMS1 i CMS3 też jest stosunkowo dobre (zwłaszcza w przypadkach choroby we wczesnym stopniu zaawansowania), natomiast CMS4 wiąże się ze złym rokowaniem i dużym ryzykiem nawrotów [12].

Do ważnych czynników rokowniczych zaliczamy też wiek pacjenta, jego ogólny stan zdrowia, obecność ewentualnych owrzodzeń, nacieków okołonerwowych i zatorów w naczyniach. Po dokonanej resekcji guza ważny jest stopień wycięcia nowotworu (doszczętność) oraz stan marginesów chirurgicznych [4].

Prawidłowo prowadzona terapia sekwencyjna, oparta na nowoczesnych cytostatykach połączonych z lekami ukierunkowanymi molekularnie pozwala znacznie wydłużyć przeżycie pacjenta – mediana przeżycia jest obecnie czterokrotnie dłuższa niż jeszcze dwie dekady temu i sięga obecnie około 30 miesięcy, choć zwykle wymaga to stosowania leczenia w trzech lub czterech liniach [13].

2.1.6. Epidemiologia

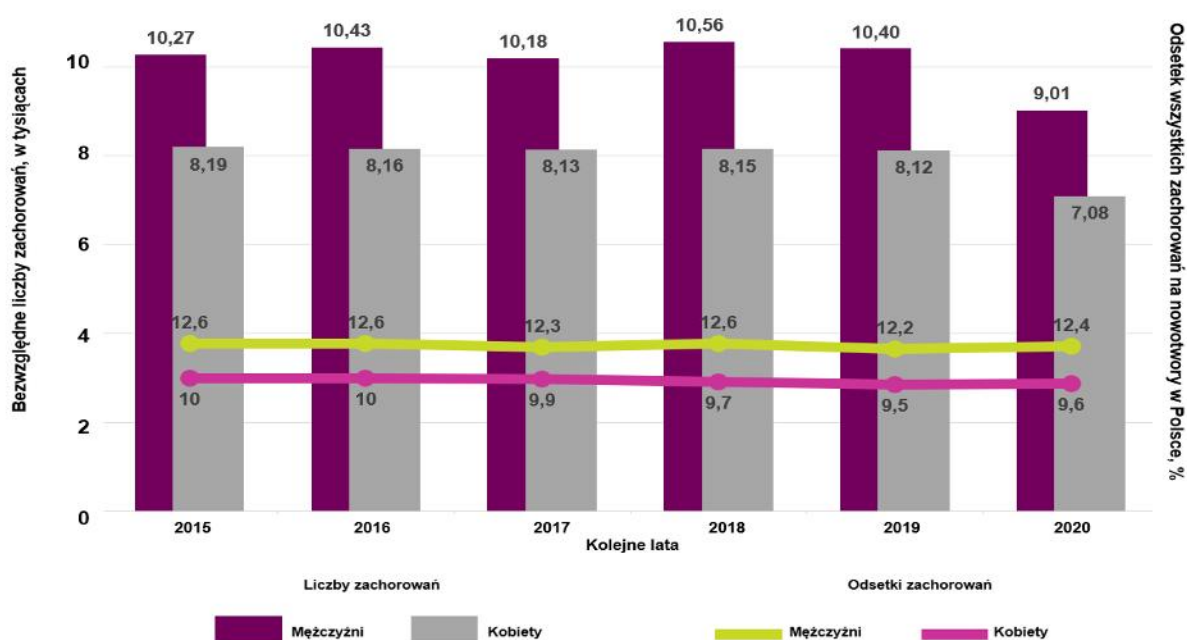
Rak jelita grubego jest jednym z najczęściej wykrywanych nowotworów i stanowi około 10% wszystkich nowotworów diagnozowanych rocznie na świecie. Wzrost liczby zachorowań jest szczególnie zauważalny w społeczeństwach starzejących się oraz tych o wysokim wskaźniku dobrobytu [22]. Według danych Narodowego Instytutu Onkologii od początku XXI wieku obserwuje się wyraźną tendencję spadkową umieralności z powodu CRC [23].

Analizowany nowotwór stanowi duże wyzwanie dla zdrowia publicznego, zarówno na skalę globalną, jak i w kontekście sytuacji w Polsce, a z uwagi na częstość występowania w populacji produkcyjnej i wpływ na średnią długość życia pacjentów ma duże oddziaływanie na koszty społeczno-ekonomiczne [24].

Polska

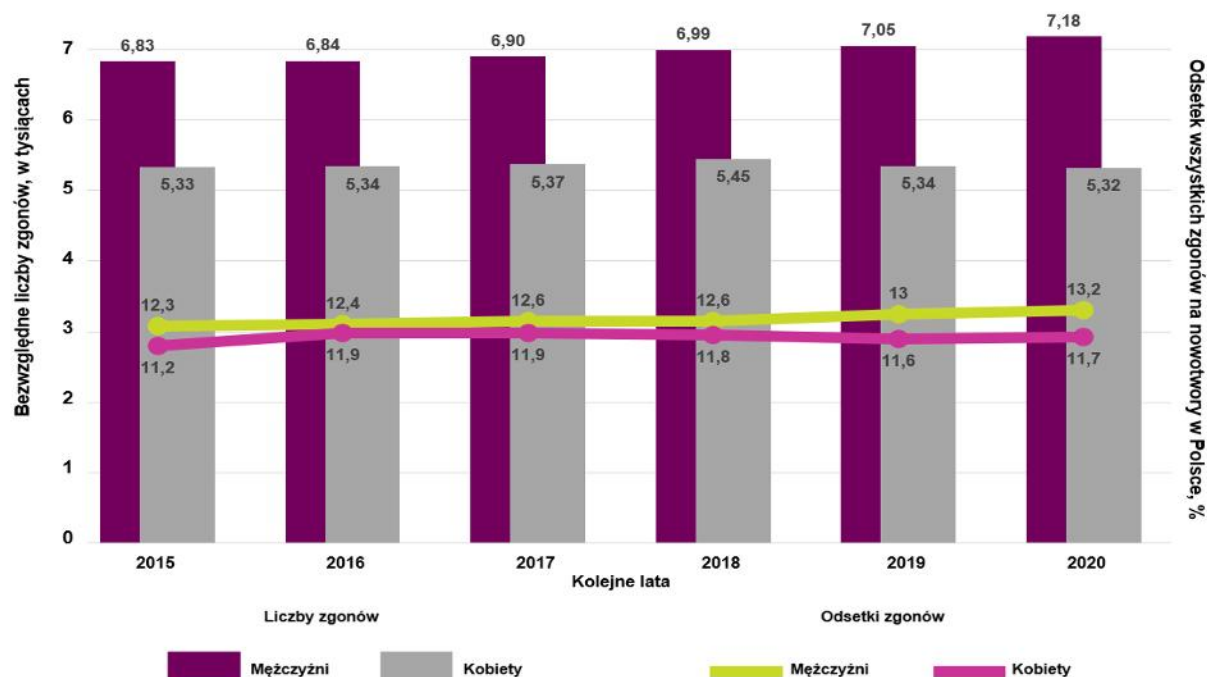
Według danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów rak jelita grubego (ICD-10: C18-C21) jest co do częstości występowania trzecim nowotworem złośliwym zarówno u mężczyzn (po raku prostaty i płuc) oraz kobiet (po raku piersi i płuc) [23]. Liczba zachorowań utrzymuje się na stałym poziomie około 18 000 rocznie (w roku 2020 zanotowano o dwa tysiące mniej przypadków, jednak wynika to najprawdopodobniej z pandemii COVID-19 i obniżonych z tego powodu możliwości diagnostycznych) [23,25-29]. Zapadalność jest wyraźnie większa wśród mężczyzn (Rysunek 3).

Rysunek 3. Zachorowania na nowotwór jelita grubego (ICD-10: C18-C21) w Polsce w latach 2015-2020 [23,25-29]



Liczba zgonów oscyluje w granicach 12 000 rocznie, co daje około 12% wszystkich zgonów w wyniku chorób nowotworowych w Polsce [23,25-29]. Znacznie większa śmiertelność obserwowana jest w grupie pacjentów płci męskiej (Rysunek 4).

Rysunek 4. Śmiertelność z powodu nowotworów jelita grubego (ICD-10: C18-C21) w Polsce w latach 2015-2020 [23,25-29]

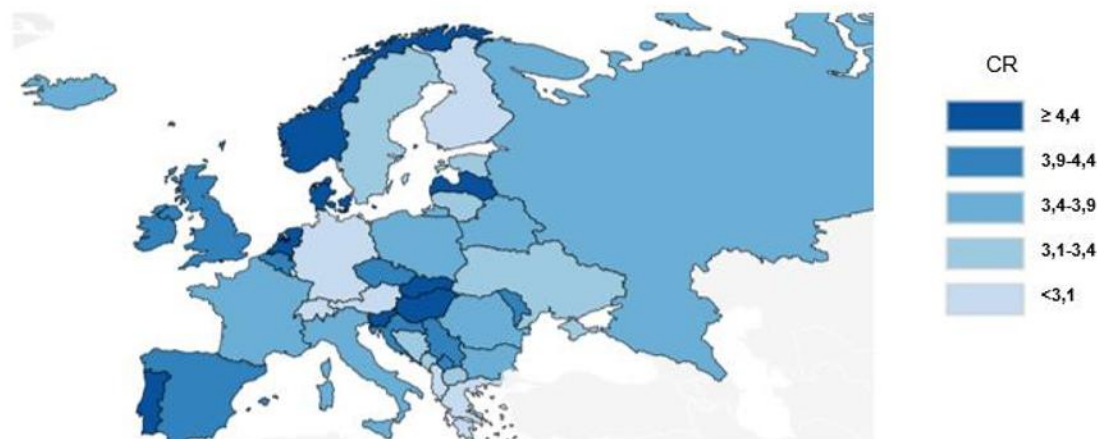


Według danych podanych przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) w 2020 roku w Polsce zdiagnozowano 25 597 przypadków raka jelita grubego, co stanowi 12,5% wszystkich odnotowanych nowotworów. Liczba nowych przypadków u mężczyzn wyniosła 14 840 (14,4%), a w populacji kobiet 10 757 (10,6%). Śmiertelność w ciągu roku wyniosła 9 382 (7,9%), co stanowi drugie miejsce wśród nowotworów w Polsce [30].

Europa

Szacuje się, że w krajach Unii Europejskiej w 2020 r. raka jelita grubego stanowił 12,7% wszystkich nowych rozpoznań nowotworów i 12,4% wszystkich zgonów z powodu nowotworów. To uczyniło go drugim najczęściej występującym nowotworem (po raku piersi) i drugą przyczyną zgonów z powodu nowotworu (po raku płuc). Co roku diagnozuje się tę chorobę u ponad 470 000 obywateli Europy [6,31]. Zapadalność różni się dość znacznie w poszczególnych krajach Europy – jak podaje WHO skumulowane ryzyko (ang. *cumulative risk*, CR) zachorowania na nowotwór jelita grubego w ciągu życia na Węgrzech i Słowacji wynosi ponad 5,0, podczas gdy w Albanii poniżej 1,0. Polska z wynikiem 3,7 znajduje się w środku skali zagrożenia (Rysunek 5).

Rysunek 5. Skumulowane ryzyko zachorowania na nowotwór jelita grubego w poszczególnych krajach Europy [32]



CR – skumulowane ryzyko (ang. *cumulative risk*).

Szacowane ryzyko śmierci jest w naszym kraju bardzo wysokie – z wynikiem 1,8 Polska znajduje się wśród krajów o największym ryzyku zgonu z powodu nowotworu jelita grubego (Rysunek 6).

Rysunek 6. Skumulowane ryzyko śmierci z powodu nowotworu jelita grubego w poszczególnych krajach Europy [32]

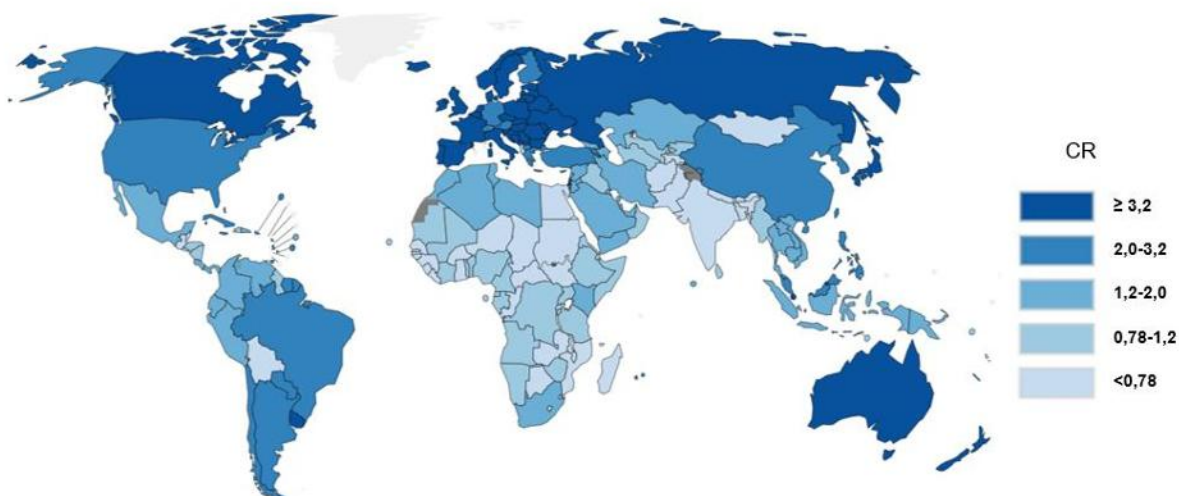


CR – skumulowane ryzyko (ang. *cumulative risk*).

Świat

Co roku na całym świecie odnotowuje się prawie 1,4 miliona nowych przypadków raka jelita grubego, co stanowi 9,7% wszystkich przypadków raka na świecie. Rak jelita grubego jest trzecim najczęstszym nowotworem u mężczyzn i drugim u kobiet na świecie, a prawie 55% przypadków występuje w regionach bardziej rozwiniętych [31,32]. Poza Europą, wysokie ryzyko zachorowania jest w Australii, Kanadzie oraz Rosji, gdzie CR oscyluje w granicach 3,5-3,7 (Rysunek 7).

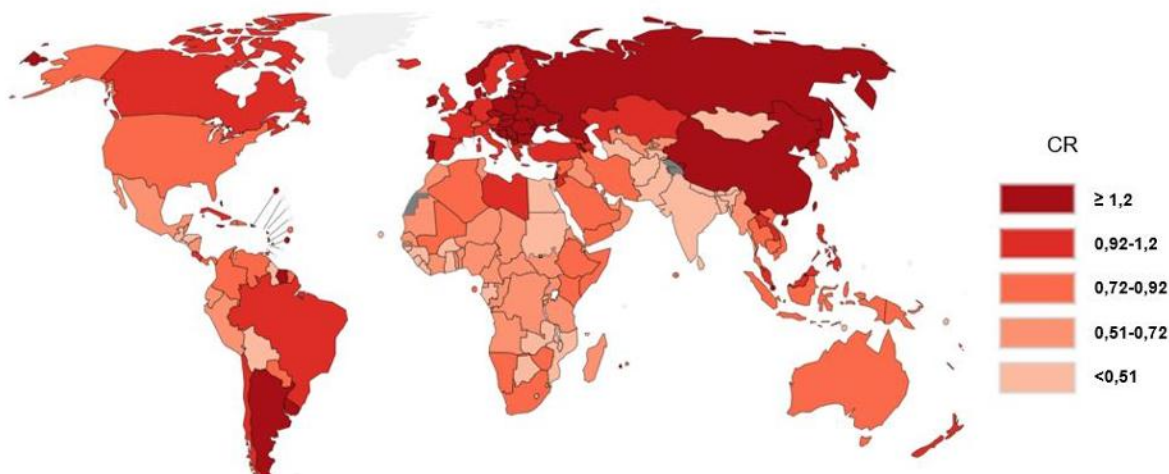
Rysunek 7. Skumulowane ryzyko zachorowania na nowotwór jelita grubego w ujęciu globalnym [32]



CR – skumulowane ryzyko (ang. *cumulative risk*).

Szacowane ryzyko śmierci jest, poza Europą, najwyższe w Rosji (CR 1,7) oraz w Argentynie i Chinach (CR 1,3-1,4). Obszarami o względnie niskim ryzyku zgonu z powodu raka jelita grubego pozostają Indie i Afryka (Rysunek 8).

Rysunek 8. Skumulowane ryzyko śmierci z powodu nowotworu jelita grubego w poszczególnych krajach świata [32]

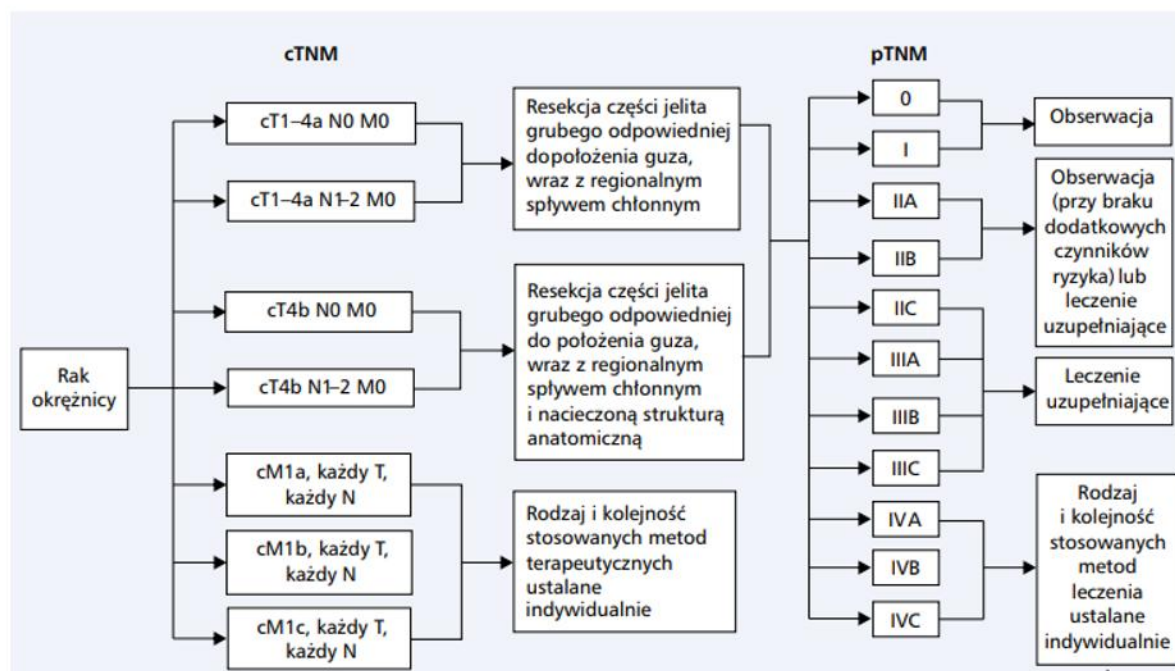


CR – skumulowane ryzyko (ang. *cumulative risk*).

2.2. Leczenie

Leczenie pacjenta z rakiem jelita grubego może przebiegać w zróżnicowany sposób a dobór optymalnej metody zależy od stopnia zaawansowania choroby w momencie wykrycia. Algorytm postępowania rekomendowany przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) przedstawia Rysunek 9 [15].

Rysunek 9. Algorytm postępowania terapeutycznego wg PTOK [15]



Wyjaśnienia wszystkich kodów zawierają Tabela 2 oraz Tabela 3.

W przypadku pacjentów przejawiających korzystne rokowanie postępowaniem z wyboru jest chirurgiczne usunięcie guza wraz z regionalnym splywem chłonnym, a w razie bardziej zaawansowanego stanu choroby – również sąsiednich struktur anatomicznych dotkniętych przez nacieki nowotworowe. Radioterapia towarzysząca (przed- i/lub pooperacyjna) ma w przypadku raka jelita grubego znaczenie marginalne [15].

Dalszy schemat postępowania ściśle wynika ze stopnia zaawansowania kancerogenezy, ocenianego patomorfologicznie już po resekcji: pacjenci w pierwszym stopniu zaawansowania podlegają wyłącznie obserwacji, natomiast ci, którzy reprezentują drugi stopień i istnieje u nich duże ryzyko nawrotu, mogą być kierowani na leczenie uzupełniające w postaci chemioterapii. Wszyscy chorzy w trzecim stopniu zaawansowania powinni zacząć pobierać chemioterapię jak najszybciej po zabiegu chirurgicznym – o ile nie występują u nich silne przeciwwskazania do takiej formy leczenia uzupełniającego [15].

Obecnie medycyna dysponuje również nowoczesnymi terapiami opartymi na lekach biologicznych lub antymetabolitach, które dzięki selektywnemu działaniu na komórki nowotworowe przynoszą większe efekty terapeutyczne przy jednoczesnym ograniczeniu skutków ubocznych. Terapie zaprojektowane w celu precyzyjnego atakowania konkretnych molekularnych cech komórek nowotworowych nazywa się terapiami celowanymi molekularnie [22].

Połączenie chemioterapii z lekami działającymi selektywnie umożliwia kompleksowe, zindywidualizowane leczenie raka jelita grubego i osiągnięcie korzystniejszych efektów

terapeutycznych [33]. Przeciwciała przeciwko receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu (anty-EGFR) i przeciwciała przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonka naczyniowego (anty-VEGF) hamują wybrane szlaki sygnałowe, uniemożliwiając tym samym proliferację komórek i silnie zaburzają proces angiogenezy [34]. Antymetabolity z racji podobieństwa strukturalnego wbudowują się w DNA komórek nowotworowych i również zaburzają ich szlaki metaboliczne, uniemożliwiając im tym samym dalsze podziały [35].

Grupy poszczególnych leków stosowanych w leczeniu przerzutowego CRC w Polsce w połączeniu z chemioterapią przedstawia Tabela 6.

Tabela 6. Grupy poszczególnych leków stosowanych w leczeniu przerzutowego CRC w Polsce w połączeniu z chemioterapią [36]

Substancja czynna, nazwy handlowe (podmiot odpowiedzialny)	Wskazanie w leczeniu raka jelita grubego (EMA)
Przeciwciała anti-VEGF	
Bewacyzumab <ul style="list-style-type: none"> • Abevmy (Mylan) • Alymsys (Mabxience Research) • Avastin (Roche) • Mvasi (Amgen) • Oyavas (Stada) • Vegzelma (Celltrion) 	Wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem okrężnicy lub odbytnicy, podawany w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie
Aflibercept <ul style="list-style-type: none"> • Zaltrap (Sanofi-Aventis) 	Wskazany do stosowania w skojarzeniu z irynotekaniem/5-fluorouracyłem/kwasem folinowym (schemat chemioterapii FOLFIRI) u dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, w przypadku oporności lub progresji choroby po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatynę
Ramucyrumab <ul style="list-style-type: none"> • Cyramza (Eli Lilly) 	Wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, u których wykazano progresję choroby w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia bewacyzumabem, oksaliplatyną i fluoropirymidyną, podawany w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI
Przeciwciała anti-EGFR	
Cetuksymab <ul style="list-style-type: none"> • Erbitux (Merck) 	Wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dzikiego: <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie • w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFOX • w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatynie oraz irynotekanie • w monoterapii u pacjentów z nietolerancją irynotekanu
Panitumumab <ul style="list-style-type: none"> • Vectibix (Amgen) 	Wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego i z genami RAS typu dzikiego: <ul style="list-style-type: none"> • w pierwszym rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX lub FOLFIRI • w drugim rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFIRI u pacjentów, którzy otrzymywali w pierwszym rzucie chemioterapię opartą na fluoropirymidynie (z wyłączeniem irynotekanu) • w monoterapii po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan
Inhibitor kinazy tyrozynowej	

Substancja czynna, nazwy handlowe (podmiot odpowiedzialny)	Wskazanie w leczeniu raka jelita grubego (EMA)
Regorafenib <ul style="list-style-type: none"> Stivarga (Bayer) 	Wskazany w monoterapii do leczenia 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, leczenia z zastosowaniem leku anty-VEGF lub anty-EGFR
Antymetabolit	
Triflurydyna/ typiracyl <ul style="list-style-type: none"> Lonsurf® (Servier) 	Wskazany do terapii skojarzonej z bewacyzumabem: dorośli pacjenci, którzy otrzymali wcześniej dwa schematy leczenia przeciwnowotworowego, w tym chemioterapię opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatinie i irynotekanie, leki anty-VEGF i/lub leki anty-EGFR. Jako monoterapia: dorośli pacjenci, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatinie i irynotekanie, środkami anty-VEGF i anty-EGFR, lub nie są uważani za kandydatów do takiego leczenia

EMA – Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicine Agency*); EGFR - receptor dla czynnika wzrostu naskórka (ang. *Epidermal growth factor receptor*); FOLFIRI/FOLFOX – schematy chemioterapii; RGJ – rak jelita grubego; VEGF – czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*)

O doborze konkretnych preparatów decyduje szereg czynników takich jak: stan chorego, profil molekularny nowotworu, masa i lokalizacja guza a także preferencje chorego [13].

Chorzy w bardzo dobrym stanie sprawności dostają w pierwszej linii leczenia zwykle FOLFIRI, FOLFOX-4 lub CAPOX, chorzy w gorszym stanie mogą otrzymać FULV lub KAPECYTABINĘ. W przypadku braku dynamiki zmian nowotworowych chemioterapię należy przerwać (i wznowić dopiero po wystąpieniu progresji) [3,13]. W przypadku przerzutowej postaci raka jelita grubego zawsze należy rozważyć terapię lekami ukierunkowanymi molekularnie.

Główne schematy i połączenia refundowanych substancji czynnych w systemowej terapii przerzutowego raka jelita grubego w Polsce przedstawione są w rozdziale 7.2.

3. Konsekwencje społeczno-ekonomiczne

Zapadalność i śmiertelność spowodowana rakiem jelita grubego niesie ze sobą wyraźne konsekwencje społeczno-ekonomiczne. Choroba wymaga znacznego zużycia nakładów potrzebnych do opieki nad osobą chorą. Bezpośrednie koszty medyczne to koszty produktów leczniczych (leków, podania leków, leczenia zdarzeń niepożądanych) i wyrobów medycznych, badań diagnostycznych, hospitalizacji, w tym też opieki terminalnej, porad lekarskich (kwalifikacji do leczenia, monitorowania terapii i progresji choroby) oraz rehabilitacji. Dokładne kalkulacje tych kosztów są trudne, gdyż brak jest danych dotyczących średnich kosztów ponoszonych przez samych chorych oraz ich rodziny (współpłacenie za leki refundowane, koszt nier refundowanych leków i suplementów diety czy koszt opieki nieformalnej) [23].

Opierając się na danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), sumaryczne nakłady płatnika publicznego poniesione na leczenie chorych (świadczenia szpitalne i ambulatoryjne, chemioterapia i program lekowy) z nowotworem jelita grubego (C18-C21) wzrosły od 645 mln zł w 2012 do 821 mln zł w 2016 r. (wzrost o 27%). W tym samym czasie liczba chorych z rakiem jelita grubego wzrosła o 17% z 98 tys. do ponad 115 tys. [23].

W 2016 r. sumaryczny koszt leków podanych 21 tys. chorym na CRC w ramach katalogu chemioterapii (bez kosztów podania) wyniósł ok. 37 mln zł. W tym samym roku w ramach programu lekowego B.4 *Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego* leczenie drugiej linii otrzymało 1 236 chorych a leczenie trzeciej linii – 1 073 chorych. Koszty leków zrefundowanych w programie lekowym wyniosły 121,5 mln zł, natomiast całkowite koszty programu (z kosztami świadczeń włącznie) – 137 mln zł [23].

W 2022 r. programem lekowym B.4 było objętych już 5 287 pacjentów [37] a koszty leków wyniosły 215,6 mln zł. Całkowite koszty programu (łącznie z świadczeniami) wyniosły 265 mln zł [38].

Koszty pośrednie choroby nowotworowej to te wynikające z utraconej produktywności (prezenteizm), czasowe zwolnienia z pracy spowodowane diagnostyką i leczeniem (absenteizm) oraz przedwczesne opuszczenie rynku pracy wynikające z konieczności przejścia na rentę lub z powodu zgonu chorego.

Osoby chorujące na raka jelita grubego prezentują obniżoną produktywność w pracy, co wiąże się z dużym ryzykiem utraty zatrudnienia. Potwierdziło to holenderskie badanie, w którym pacjenci pracujący zarobkowo w chwili rozpoznania choroby nowotworowej mieli o 56% wyższe ryzyko utraty zatrudnienia w ciągu czterech lat od diagnozy w porównaniu z populacją referencyjną. Ryzyko to wzrastało szczególnie u osób młodszych, w wyższym stopniu

zaawansowania nowotworu i poddawanych radioterapii [39]. Cztery lata po diagnozie u około 30% chorych głównym źródłem dochodu jest świadczenie z tytułu niezdolności do pracy (w populacji referencyjnej odsetek ten jest o połowę niższy) [39].

Z badań statystycznych prowadzonych przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) wynika, że ogólne wydatki w 2015 r. na świadczenia związane z niezdolnością do pracy spowodowaną nowotworami złośliwymi C18-C21 wyniosły 145 mln zł. Największy udział w wydatkach ze względu na rozpoznanie stanowili chorzy z: C18 (44%), następnie C20 (ponad 43%), C19 (ponad 9%) i C21 (ponad 3%). Struktura wydatków na świadczenia z tytułu niezdolności do pracy spowodowanej nowotworami złośliwymi (C18–C21) według rodzajów świadczeń przedstawiała się następująco [23]:

- wydatki na renty z tytułu niezdolności do pracy – 68,0% (98,5 mln zł),
- wydatki związane z absencją chorobową – 23,5% (34 mln zł),
- wydatki na świadczenie rehabilitacyjne – 7,2% (10,5 mln zł),
- wydatki na renty socjalne – 1,3% (1,9 mln zł),
- udział wydatków na rehabilitację leczniczą był znikomy.

Według danych ZUS w 2015 r. rak jelita grubego odpowiadał za 531 tys. dni absencji chorobowej (mężczyźni – 340 tys., kobiety – 191 tys. dni), wydano 21,9 tys. zaświadczeń lekarskich o przeciętnej długości zwolnienia na poziomie 24,25 dni. Choć raz na zwolnieniu lekarskim przebywało 6,9 tys. osób, a przeciętna długość absencji chorobowej w roku wahała się od 57,21 dni dla wskazania C21 do 78,45 i 79,50 dni, odpowiednio dla C18 i C20. Analizowana grupa nowotworów generowała znacznie wyższą przeciętną długość absencji chorobowej w roku niż nowotwory ogółem (kody ICD-10: C00-D48), dla których wyniosła ona 47,60 dni [23].

Poza 531,1 tys. dni krótkoterminowej absencji chorobowej, rak jelita grubego odpowiadał w 2015 r. również za 181,5 tys. dni krótkoterminowej niezdolności do pracy (świadczenia rehabilitacyjne) oraz za 847 tys. dni długoterminowej niezdolności do pracy (świadczenia rentowe). Sumarycznie odpowiada to 6 188 latom utraconej produktywności. Przedwczesne zgony także prowadzą do utraty produktywności, która byłaby wytworzona przez te osoby, gdyby żyły. 30% zgonów mężczyzn i 25% zgonów kobiet spowodowanych nowotworami jelita grubego występuję przed 65 r.ż. – a mediana wieku zgonu wynosi w Polsce 71,6 lat dla mężczyzn i 76,1 lat dla kobiet [23].

Autorzy raportu dot. raka jelita grubego [23] oszacowali całkowitą wartość kosztów pośrednich ponoszonych z powodu raka jelita grubego (C18-C21) w 2015 r., obejmujące zarówno krótkoterminową, jak i długoterminową absencję chorobową oraz koszty związane

z przedwczesnymi zgonami. Do oszacowania użyto metody kapitału ludzkiego, a dane nie obejmowały kosztów ponoszonych przez opiekunów nieformalnych. Oszacowane całkowite koszty pośrednie związane z utratą produktywności z powodu raka jelita grubego w skali kraju mieściły się w przedziale 2,2 – 2,4 mld zł rocznie, z czego 1,9 mld zł to koszty przedwczesnych zgonów, a 290 – 442 mln zł – koszty utraconej produktywności.

W 2022 roku według danych ZUS absencja chorobowa z powodu raka jelita grubego (ICD-10: C18-C21) wyniosła 564,7 tys. dni, wydano ponad 26,2 tys. zaświadczeń lekarskich, zaś średnia długość zaświadczenia lekarskiego wynosiła 21,5 dnia. Wartość utraty produktywności, wynikającej z nieobecności w pracy oszacowana metodą kapitału ludzkiego (na podstawie danych GUS i ZUS) w 2022 roku wynosiła ponad 251,4 mln zł [40].

4. Jakość życia

Diagnostyka i leczenie raka jelita grubego powodują duże obciążenie dla pacjentów i znacznie wpływają na ich jakość życia. Potwierdza to wiele badań, w których pacjenci obciążeni nowotworem raportują wyraźnie niższą jakość życia, niż ich zdrowi odpowiednicy [41,42]. Leczenie indukuje stres, lęk, zmęczenie oraz ból. Pacjentów dotyczą dysfunkcje seksualne, zmiany w jelitach utrudniające wypróżnienia, powodujące krwawienie z odbytu i niedokrwistość [42,43]. Opublikowane niedawno australijskie badanie ujawnia, że nawet po wyleczeniu, wielu pacjentów zauważa u siebie wystąpienie dodatkowych barier obniżających jakość życia, takie jak trudności z powrotem do pracy i problemy finansowe, ale także zahamowania emocjonalne i stany lękowe. Personel opiekujący się pacjentami podawał m.in., że chorzy zgłaszają poczucie izolacji i brak przygotowania do poradzenia sobie z konsekwencjami leczenia [43]. W ankiecie przeprowadzonej wśród osób wyleczonych z raka jelita grubego w Anglii, ponad połowa respondentów (56%) stwierdziła, że obawia się nawrotu choroby nowotworowej a 30% odczuwało strach przed śmiercią i umieraniem [42].

Duży przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący związku między rakiem jelita grubego a zaburzeniami zdrowia psychicznego, zwłaszcza lękiem i depresją, oparty na ośmiu badaniach obejmujących łącznie 228 069 pacjentów z rakiem jelita grubego podaje, że ryzyko rozpoznania u nich depresji po diagnozie CRC jest o 51% wyższe – łączny współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) wyniósł 1,51 a 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*, CI): 1,10-2,09, w porównaniu z osobami bez tego nowotworu. O stopniu problemów natury psychicznej decyduje wiele czynników pobocznych, takich jak wiek, obecność chorób współistniejących czy rodzaj stosowanego leczenia (pacjenci odczuwają największy lęk, gdy mają być poddawani radioterapii, chemioterapii oraz kolonostomii) [44].

Dzięki coraz lepszym metodom leczenia, wielu chorym udaje się, w przypadku niekorzystnego rokowania, spowolnić postęp choroby i przedłużyć życie. Mimo, że jednym z głównych celów opieki paliatywnej jest zapewnienie pacjentom komfortu i życia bez bólu, wielu z nich zgłasza niską jakość życia zależną od stanu zdrowia [45]. W badaniu opartym na 839 pacjentach z CRC poddawanych leczeniu paliatywnemu, średnie wyniki pomiarów HRQoL z wykorzystaniem skali 15D, EQ-5D oraz VAS wykazały, że poziom jakości życia rozpatrywanej populacji chorych jest niższy, niż w populacji ogólnej w tej kategorii wiekowej (wyniki odpowiednio: 0,76; 0,67 oraz 64,1; podczas gdy u zdrowych rówieśników wynik EQ-5D jest o 0,083 pkt wyższy a VAS o 12,15 pkt wyższy) [45].

Problem obniżonej jakości życia dotyka również członków rodziny chorego, na których spada rola opiekuna osoby chorej [46]. Badanie przeprowadzone na 96 opiekunach osób z CRC

mających stomię wykazało, że istnieje korelacja między jakością życia pacjenta i jego opiekuna: lęk pacjenta obciąża osobę opiekującą się nim. Zjawisko to nasila się do tego stopnia, że zapadalność na choroby psychiczne (depresja, stany lękowe) wśród opiekunów jest wyższa, niż wśród osób niepodlegających konieczności świadczenia opieki osobie ze stomią wynikającą z CRC i są to różnice istotne statystycznie [46].

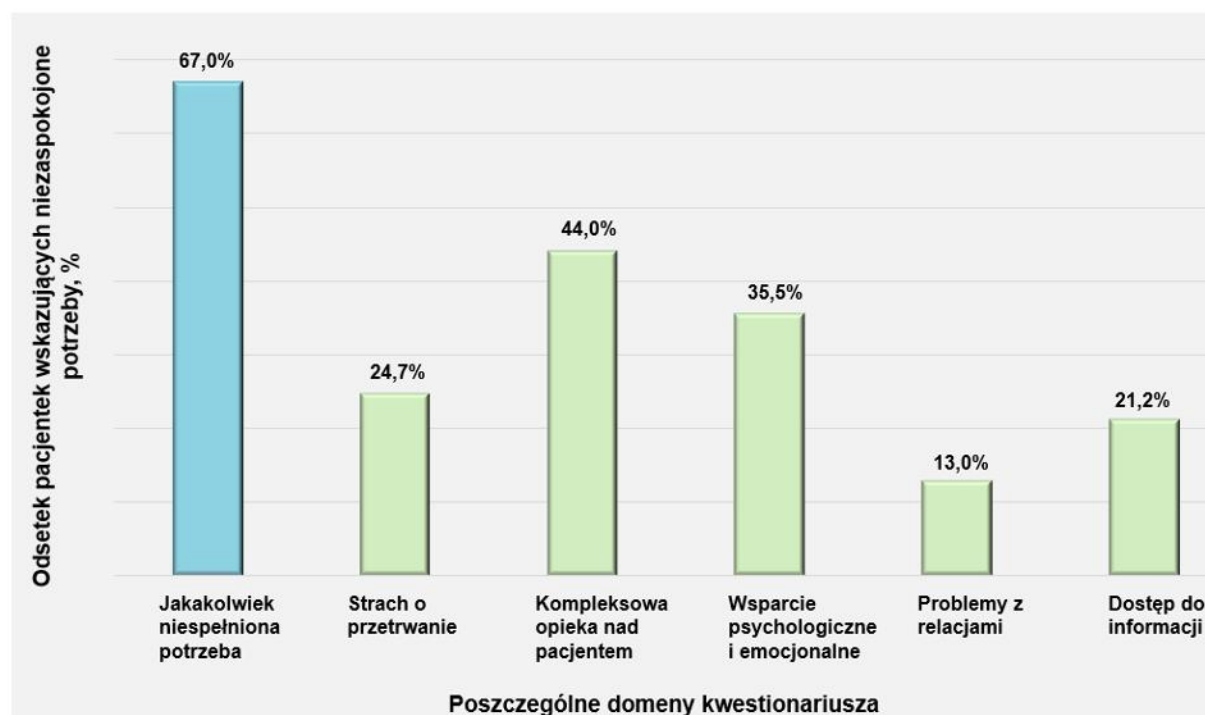
Opiekunowie osób chorych na nowotwory, w porównaniu do osób nieobciążonych opieką, znacznie częściej są nieobecni w pracy (absenteizm 8,39% *versus* 4,76% w skali tygodnia). Częściej też korzystają z wizyt lekarskich (6,53 *versus* 4,86 wizyty w skali 6 miesięcy) i częściej mają diagnozowaną depresję (iloraz szans (ang. *odds ratio*) OR: 1,46), niepokój (OR: 1,97) i migrenę (OR: 1,70) [47].

Wnioski z przedstawionych badań wyraźnie podkreślają znaczenie całościowego podejścia do opieki nad pacjentami z rakiem jelita grubego, zwłaszcza w kontekście choroby w fazie paliatywnej. Celem leczenia staje się nie tylko przedłużenie życia, ale również poprawa jego jakości. Skupienie się na aspektach, które wpływają na dobrostan psychiczny, emocjonalny i fizyczny pacjentów zdaje się być kluczowe. Warto zwrócić uwagę na kompleksowe podejście do opieki nad pacjentami, czyli uwzględnienie zarówno aspektów fizycznych np. skutków ubocznych leczenia, jak i aspektów psychospołecznych, takich jak wsparcie emocjonalne, radzenie sobie ze stresem i lękiem.

5. Niezaspokojone potrzeby (*unmet need*)

W badaniu przeprowadzonym wśród pacjentek mających doświadczenie raka piersi – ale którego wyniki zdają się być uniwersalne dla wszystkich osób zmagających się z chorobami nowotworowymi – ustalono, że ogólne obniżenie jakości życia u chorych wiąże się ze wzrostem poczucia niezaspokojenia w swoich potrzebach (OR: 0,06; 95%CI: 0,01- 0,47; $p < 0,01$) i jest to wzrost istotny statystycznie [48]. Aż 67% spośród 430 uczestniczek, które poprawnie wypełniły kwestionariusz CaSUN (ang. *Cancer Survivors' Unmet Needs*) wskazało ważne potrzeby, które domagają się spełnienia (średnio 4,3 potrzeby u każdej badanej). Najczęściej podawano brak kompleksowego zaopiekowania – 44% respondentek wskazało to jako ważny problem, na drugim miejscu znalazła się potrzeba poprawy wsparcia psychologiczno - emocjonalnego: 35,3% respondentek zauważyło w tej domenie duży brak. Poziom niezaspokojonych potrzeb w poszczególnych domenach kwestionariusza przedstawia Rysunek 10.

Rysunek 10. Niezaspokojone potrzeby wskazywane przez pacjentów wyleczonych z nowotworu [48]



Wyniki przeglądu systematycznego wykonanego przez Wang i wsp. mającego na celu określenie niezaspokojonych potrzeb w zakresie opieki u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową i ich opiekunów wykazały, że najczęściej zgłaszane przez chorych potrzeby leżą w obszarach dotyczących wsparcia emocjonalnego (10,1% do 84,4% odpowiedzi), zmęczenia (18,0% do 76,3%), bólu (18,0% do 75%), dostępu do informacji o korzyściach i skutkach ubocznych leczenia (4% do 66,7%) oraz problemu ograniczenia autonomii (17% do 83% odpowiedzi). W grupie opiekunów najczęściej wskazywano na potrzeby związane

z informacjami o chorobie i leczeniu (od 26% do 100% wskazań) oraz te dotyczące dostępu do informacji związanych z opieką nad chorym (od 21% do 100% opiekunów odczuwa brak wsparcia w tej dziedzinie). Wnioski omawianego przeglądu wskazują, że niezaspokojone potrzeby pacjentów zwiększają obciążenie opiekunów a niezaspokojone potrzeby opiekunów również wpływają na funkcjonowanie obydwu stron – i opiekunów, i pacjentów [49].

W czerwcu 2023 roku miał miejsce panel dyskusyjny z udziałem ekspertów z dziedziny onkologii, w którym zidentyfikowano i sprecyzowano zasadnicze obszary, w których leczenie raka jelita grubego wciąż pozostawia wiele niezaspokojonych potrzeb [50]. Do kluczowych zagadnień wymagających jak najszybszej poprawy dyskutanci zaliczyli m.in. [50]:

- konieczność konsekwentnego testowania pacjentów pod kątem występowania biomarkerów (np. HER2 ang. *human epidermal growth factor receptor 2*);
- uwzględnienie potencjału fragmentów nowotworowego DNA krążących w ustroju a niezwiązanych z komórkami (tzw. *circulating tumor DNA*), pomocnych w ocenie obciążenia molekularnego chorobą;
- potrzebę zwiększenia liczby skutecznych badań przesiewowych w celu zapobiegania rakowi jelita grubego i ograniczenia liczby przypadków wymagających zaawansowanego leczenia;
- postęp w leczeniu koniugatami przeciwciał z lekami (ang. *antibody-drug conjugates*) oraz większe wykorzystanie immunoterapii;
- zwrócenie większej uwagi na przypadki zachorowań na raka jelita grubego w populacji osób młodych, przed 45 rokiem życia.

Eksperci wskazują na potrzebę dalszych badań, rozwoju skuteczniejszych terapii i zwiększenia wysiłków w obszarze profilaktyki i wczesnego wykrywania raka jelita grubego.

6. Interwencja

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie leku triflurydyna/typiracyl (produkt leczniczy Lonsurf®) w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anti-VEGF lub anti-EGFR.

Lek triflurydyna/typiracyl jest w Polsce refundowany w ramach obecnego programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”[51]. Szczegółowy opis tego produktu leczniczego znajduje się w Rozdziale 6.1.

Bewacyzumab w populacji pacjentów z uogólnionym rakiem jelita grubego refundowany jest obecnie w ramach katalogu chemioterapii [51].

Bewacyzumab jest stosowany w praktyce klinicznej na terenie Unii Europejskiej już od 2005 roku – wtedy został wprowadzony do obrotu preparat Avastin [52].

6.1. Podstawowe informacje

Charakterystykę interwencji przedstawia Tabela 7, wykonana w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Lonsurf® [1].

Tabela 7. Charakterystyka produktu leczniczego Lonsurf® [1]

Kryterium	Charakterystyka
Nazwa produktu	Lonsurf®
Status leku sierocego	Nie
Postać farmaceutyczna	Lonsurf® (15 mg + 6,14 mg) tabletki powlekane Lonsurf® (20 mg + 8,19 mg) tabletki powlekane
Skład jakościowy i ilościowy	Lonsurf® (15 mg + 6,14 mg) tabletki powlekane Każda tabletki powlekana zawiera 15 mg triflurydyny i 6,14 mg typiracylu (w postaci typiracylu chlorowodoru). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 90,735 mg laktozy jednowodnej. Lonsurf® (20 mg + 8,19 mg) tabletki powlekane Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg triflurydyny i 8,19 mg typiracylu (w postaci typiracylu chlorowodoru). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletki powlekana zawiera 120,980 mg laktozy jednowodnej.
Wygląd produktu	Lonsurf® (15 mg + 6,14 mg) - tabletki barwy białej Lonsurf® (20 mg + 8,19 mg) - tabletki barwy jasnoczerwonej
Rodzaj i zawartość opakowania	Blister Aluminium/Aluminium z laminowanym środkiem pochłaniającym wilgoć (wapnia tlenek), zawierający 10 tabletek. Każde opakowanie zawiera 20, 40 lub 60 tabletek powlekanych.
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe, antymetabolity

Kryterium	Charakterystyka
Kod ATC	L01BC59
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/16/1096/001-006
Data dopuszczenia do obrotu w Europie	EU: 25.04.2016 r. Procedura scentralizowana
Podmiot odpowiedzialny	Les Laboratoires Servier 50 rue Carnot 92284 Suresnes Cedex Francja

ATC - Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna, system porządkujący leki

Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Lonsurf® jest obecnie zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) i amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) jako monoterapia lub w skojarzeniu z bewacyzumabem, do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Drugim, nierozpatrywanym w niniejszej analizie wskazaniem tego preparatu jest leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem żołądka oraz połączenia przełykowo-żołądkowego.

Nie ma wskazań do stosowania leku wśród dzieci i młodzieży [53,54].

Szczegóły dotyczące rejestracji i rozszerzania wskazań rejestracyjnych leku w Europie i w USA przedstawia Tabela 8.

Tabela 8. Szczegóły dotyczące rejestracji leku Lonsurf® w EMA i FDA [53,54]

Data wydania pozytywnej decyzji	Wskazanie
Europejska Agencja Leków – EMA	
22.06.2023	<u>Rak jelita grubego</u> <ul style="list-style-type: none"> • terapia skojarzona z bewacyzumabem: dorośli pacjenci, którzy otrzymali wcześniej dwa schematy leczenia przeciwnowotworowego, w tym chemioterapię opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatinie i irynotekanie, leki anti-VEGF i/lub leki anti-EGFR • monoterapia: dorośli pacjenci, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatinie i irynotekanie, środkami anti-VEGF i anti-EGFR, lub nie są uważani za kandydatów do takiego leczenia
	<u>Rak żołądka</u> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapia: w leczeniu dorosłych pacjentów, w tym z gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej dwoma schematami leczenia systemowego z powodu zaawansowanej choroby

Data wydania pozytywnej decyzji	Wskazanie
25.07.2019	<p><u>Rak jelita grubego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> monoterapia: w leczeniu dorosłych pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi terapiami lub nie są uważani za kandydatów do nich. Obejmuje to chemioterapię opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, środkach anti-VEGF i anti-EGFR <p><u>Rak żołądka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> monoterapia: w leczeniu dorosłych pacjentów, w tym z gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej dwoma schematami leczenia systemowego z powodu zaawansowanej choroby
25.02.2016	<p><u>Rak jelita grubego</u> leczenie dorosłych pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi terapiami lub nie są uważani za kandydatów do takiego leczenia. Obejmuje to chemioterapię opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, środki anti-VEGF i środki anti-EGFR</p>
Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków – FDA	
02.08.2023	<p><u>Rak jelita grubego z przerzutami</u></p> <ul style="list-style-type: none"> monoterapia lub w skojarzeniu z bewacyzumabem: w leczeniu dorosłych pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, otrzymali terapię biologiczną anti-VEGF, w przypadku osób z dzikim typem RAS leczenie anti-EGFR <p><u>Rak żołądka z przerzutami lub gruczolakorak połączenia żołądkowo-przełykowego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> monoterapia: leczenie dorosłych pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej dwiema liniami chemioterapii. Wcześniejsza chemioterapia powinna obejmować fluoropirymidynę, lek platynowy i taksan lub irynotekan. W stosownych przypadkach pacjenci mogli również otrzymywać terapię ukierunkowaną na HER2/neu
22.02.2019	<p><u>Rak jelita grubego z przerzutami</u></p> <ul style="list-style-type: none"> monoterapia lub w skojarzeniu z bewacyzumabem: w leczeniu dorosłych pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, otrzymali terapię biologiczną anti-VEGF, w przypadku RAS typu dzikiego terapię anti-EGFR <p><u>Rak żołądka z przerzutami lub gruczolakorak połączenia żołądkowo-przełykowego</u> monoterapia: w leczeniu dorosłych pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej dwiema liniami chemioterapii. Poprzednie schematy chemioterapii powinny obejmować fluoropirymidynę, platynę, taksan lub irynotekan. W stosownych przypadkach pacjenci mogli również otrzymywać terapię ukierunkowaną na HER2/neu</p>
22.09.2015	<p><u>Rak jelita grubego z przerzutami</u></p> <ul style="list-style-type: none"> monoterapia: w leczeniu dorosłych pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, otrzymali terapię biologiczną anti-VEGF, w przypadku RAS typu dzikiego terapię anti-EGFR

EGFR - receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*); HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); RAS - rodzina białek zaangażowanych w szlaki sygnalizacji komórkowej; VEGF - czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*).

Bewacyzumab stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę u pacjentów z nowotworem w IV stopniu zaawansowania. Leczenie stosuje się do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub niepożądanych działań uniemożliwiających jego kontynuowanie. Lek może być zastosowany u danego pacjenta tylko w jednej, wybranej linii leczenia [51]

Substancja czynna i mechanizm działania

Produkt Lonsurf® jest preparatem złożonym z triflurydyny (analog tymidyny), oraz typiracylu (inhibitor fosforylasy tymidynowej). Pierwsza z substancji, będąc analogiem nukleozydu, wbudowuje się w DNA komórki nowotworowej i zaburza jej podziały, natomiast druga substancja hamuje w organizmie chorego aktywność enzymu rozkładającego triflurydynę, dzięki czemu jej aktywność dłużej utrzymuje się na wysokim poziomie [1].

Obie substancje pozostają ze sobą w stosunku molowym 1 do 0,5 (na korzyść triflurydyny).

Jest to lek podawany doustnie i substancja aktywna (tu: analog nukleozydu) jest narażona na szybkie strawienie przez ATP-azę. Zestawienie triflurydyny z osłoną w postaci chlorowodoru typiracylu pozwala na uniknięcie zmetabolizowania i efektu pierwszego przejścia po podaniu doustnym. Lek dobrze się wchłania i około 60% podanej dawki jest biodostępne dla pacjenta [55].

Bewacyzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (ang. *vascular endothelial growth factor, VEGF*), neutralizując jego aktywność biologiczną. Skutkuje to zablokowaniem waskulogenezy i angiogenezy, uniemożliwiając unaczynienie guza co w konsekwencji hamuje jego dalszy wzrost. Preparat wykazuje aktywność w szerokim zakresie lokalizacji nowotworów [56].

Skuteczność

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu Lonsurf w skojarzeniu z bewacyzumabem oceniono w międzynarodowym, randomizowanym badaniu klinicznym SUNLIGHT [57]. Badanie angażowało pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, uprzednio leczonych maksymalnie dwoma wcześniejszymi schematami ogólnoustrojowego leczenia zaawansowanej choroby, w tym fluoropirymidyną, irynotekaniem, oksaliplatyną, przeciwciałem monoklonalnym anti-VEGF oraz (lub) przeciwciałem monoklonalnym anti-EGFR dla pacjentów z guzami, z genami RAS typu dzikiego. Ramię interwencyjne było oparte na leku Lonsurf podawanym w skojarzeniu z bewacyzumabem, ramię komparatora stanowili pacjenci otrzymujący monoterapię Lonsurf. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności było przeżycie całkowite (ang. *overall survival, OS*) a kluczowym drugorzędowym punktem końcowym skuteczności było przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival, PFS*). W obydwu wymienionych punktach końcowych skojarzenie preparatu Lonsurf z bewacyzumabem przyniosło istotne statystycznie korzyści w porównaniu z monoterapią:

- mediana OS w ramieniu interwencji wyniosła **10,8 mies.** (95% CI: 9,4; 11,8) a w ramieniu komparatora **7,5 mies.** (95% CI: 6,3; 8,6);

- mediana PFS w ramieniu interwencji wyniosła **5,6 mies.** (95% CI: 4,5; 5,9) w porównaniu z **2,4 mies.** (95% CI: 2,1; 3,2) w ramieniu komparatora [57].

Dawkowanie i sposób podawania

Lek triflurydyna/typiracyl powinien być przepisywany przez lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowej. Zalecana dawka początkowa u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem to 35 mg/m² powierzchni ciała, podawana doustnie dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu, przy czym największe jednorazowe podanie może wynosić 80 mg.

Dawkowanie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności [1].

Dawkowanie oblicza się na podstawie powierzchni ciała pacjenta. Dawkę należy zaokrąglić do najbliższej wartości zwiększanej o 5 mg. Nie należy przekraczać 80 mg/dawkę [1].

Tabela 9. Dawka początkowa obliczona na podstawie powierzchni ciała pacjenta [1]

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

pc. – powierzchnia ciała

Może być konieczne dostosowanie dawki, ze względu na bezpieczeństwo pacjenta oraz tolerowanie przez niego leku. Zezwala się maksymalnie na 3 zmniejszenia dawki do minimalnej dawki 20 mg/m² powierzchni ciała dwa razy na dobę. Nie zezwala się na zwiększenie dawki, jeśli była wcześniej zmniejszona. W przypadku wystąpienia u pacjentów hematologicznych i (lub) niehematologicznych objawów toksyczności należy przestrzegać kryteriów przerwania, wznowienia i zmniejszenia dawkowania, które zostały szczegółowo przedstawione w ChPL [1].

Bewacyzumab w skojarzeniu z T/T jest podawany dożylnie w dawce 5 mg/kg co 2 tygodnie z równoczesnym doustnym leczeniem T/T.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie T/T może zwiększać częstotliwość występowania mielosupresji a tym samym niedokrwistości, neutropenii, leukopenii i małopłytkowości. Przed rozpoczęciem terapii oraz tak często, jak to jest konieczne, należy wykonywać pełną morfologię krwi, aby monitorować objawy toksyczności. Nie wolno rozpoczynać leczenia, jeśli bezwzględna liczba neutrofilii wynosi $< 1,5 \times 10^9/l$, jeśli liczba płytek krwi wynosi $< 75 \times 10^9 /l$ lub jeśli u pacjenta występują niewyleczone niehematologiczne, klinicznie istotne objawy toksyczności 3. lub 4. stopnia, powstałe podczas wcześniejszych terapii. Pogłębiona mielosupresja prowadzi do powstawania ciężkich zakażeń, dlatego przed rozpoczęciem terapii T/T należy zastosować właściwe środki, takie jak leki przeciwdrobnoustrojowe oraz czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów [1].

Pacjenci stosujący T/T mogą doświadczać objawów niepożądanych ze strony układu pokarmowego, w tym nudności, wymiotów i biegunek – należy wtedy zastosować odpowiednie leki zapobiegawcze oraz uzupełniać pacjentom płyny i elektrolity. W razie konieczności należy modyfikować dawkę leku [1].

Leku triflurydyna/typiracyl nie zaleca się pacjentom w końcowym stadium niewydolności nerek, gdyż brak jest odpowiednich ocen zastosowania leku w tej grupie chorych. Zauważa się jednak tendencję do nasilania się działań niepożądanych leku wraz ze wzrostem u nich klirensu kreatyniny, prawdopodobnie ze względu na zwiększenie ich ekspozycji na triflurydynę i typiracyl w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek lub pacjentami z łagodnym zaburzeniem czynności nerek. Pacjenci ci wymagają ścisłego monitoringu w celu wczesnego wykrycia toksyczności hematologicznej [1].

T/T nie zaleca się u pacjentów z wyjściowym umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, gdyż może on wywołać w tej grupie chorych hiperbilirubinemię. Nie należy go również podawać osobom z nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, gdyż zawiera on laktozę [1].

Podczas terapii bewacyzumabem należy zachować środki ostrożności ze względu na ryzyko wystąpienia: perforacji żołądkowo-jelitowych i przetok, przetok innych niż żołądkowo-jelitowe, komplikacji w gojeniu ran, nadciśnienia, zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii, białkomoczu, zakrzepicy zatorowej tętnic, zakrzepicy zatorowej żył, krwotoków, krwotoku płucnego/krwiopłucia, tętniaka i rozwarstwienia tętnicy, zastoinowej niewydolności serca, neutropenii

i infekcji, reakcji nadwrażliwości (w tym wstrząsu anafilaktycznego)/reakcji podczas wlewu, martwicy kości szczęki lub żuchwy [56].

Działania niepożądane

Najcięższe obserwowane działania niepożądane u pacjentów przyjmujących T/T to hamowanie czynności szpiku kostnego oraz toksyczne działanie na układ pokarmowy [1].

Lonsurf stosowany w monoterapii

Profil bezpieczeństwa T/T stosowanego w monoterapii [1] opiera się na zbiorczych danych uzyskanych od 1 114 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego lub rakiem żołądka w kontrolowanych badaniach klinicznych III fazy. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 30\%$) są: neutropenia [53% (34% \geq stopień 3.)], nudności [31% (1% \geq stopień 3.)], zmęczenie [31% (4% \geq stopień 3.)] oraz niedokrwistość [30% (11% \geq stopień 3.)].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$), które powodowały przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki, opóźnienie podania dawki lub przerwanie dawkowania, były: neutropenia, niedokrwistość, zmęczenie, leukopenia, małopłytkowość, biegunka i nudności [1].

Lonsurf stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem

Profil bezpieczeństwa T/T stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem [1] opiera się na danych uzyskanych od 246 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego w kontrolowanym badaniu klinicznym III fazy (SUNLIGHT). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 30\%$) są: neutropenia [69% (48% \geq stopień 3.)], zmęczenie [35% (3% \geq stopień 3.)] oraz nudności [33% (1% \geq stopień 3.)].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$), które powodowały przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki, opóźnienie podania dawki lub przerwanie dawkowania T/T, gdy produkt stosowano w skojarzeniu z bewacyzumabem, były: neutropenia, zmęczenie, małopłytkowość, nudności i niedokrwistość. Gdy T/T stosowano w skojarzeniu z bewacyzumabem, zwiększała się częstość następujących działań niepożądanych, w porównaniu do stosowania T/T w monoterapii: neutropenia (69% vs 53%), ciężka neutropenia (48% vs 34%), małopłytkowość (24% vs 16%), zapalenie jamy ustnej (11% vs 6%) [1].

Działania niepożądane pogrupowano według częstości ich występowania i zestawiono (Tabela 10), przyjmując poniższą regułę:

- bardzo często ($\geq 1/10$),
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),

- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

Tabela 10. Działania niepożądane występujące po zastosowaniu T/T [1]

Działania niepożądane	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zakażenie dolnych dróg oddechowych		x	
Zakażenie bakteryjne lub drożdżakowe Zapalenie spojówek, górnych dróg oddechowych, półpasiec, grypa, Posocznica neutropeniczna, zakażenie dróg żółciowych lub moczowych			x
Zapalenie dziąseł, zakażenie dróg moczowych			x
Zakażenia (bez sprecyzowania lokalizacji)		x	x
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			
Ból nowotworowy			x
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niedobór krwinek czerwonych, leukocytoza, monocytopenia, monocytoza			x
Pancytopenia			xx
Limfopenia		xx	
Neutropenia z gorączką		x	x
Leukopenia	x	x	
Niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość	xx		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zmniejszenie apetytu	xx		
Niedobór albumin we krwi		x	x
Odwodnienie, hiperkaliemia, hipokalcemia, hipokaliemia, hiponatremia, hipofosfatemia			x
Hiperglikemia			xx
Zaburzenia psychiczne			
Lęk, bezsenność			x
Zaburzenia układu nerwowego			
Letarg, neurotoksyczność			x
Neuropatia obwodowa, parestezja			xx
Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy		x	x
Zaburzenia smaku		xx	
Zaburzenia ucha i błędnika			
Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego			x
Zaburzenia serca			
Dławica piersiowa, zaburzenia rytmu, kołatanie serca			x
Zaburzenia naczyniowe			
Zaczerwienienie twarzy, niedociśnienie tętnicze			x

Działania niepożądane	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste
Nadciśnienie tętnicze		x	x
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Wyciek wodnisty z nosa, chrypka			x
Duszność		xx	
Zator tętnicy płucnej ^a , chrypka, kaszel, krwawienie z nosa			x
Zaburzenia żołądka i jelit			
Biegunka, wymioty, nudności	xx		
Ból brzucha, zaparcia		xx	
Zapalenie jamy ustnej	x	x	
Owrzodzenie jamy ustnej, zaburzenia w obrębie jamy ustnej		x	x
Zapalenie jelita grubego, rozdęcie brzucha, zapalenie odbytu, dyspepsja, wzdęcie z oddawaniem wiatrów			xx
Niedrożność jelit, krwotok żołądkowo-jelitowy, zapalenie żołądka, choroba refluksowa przełyku, zapalenie języka, zaburzenie opróżniania żołądka, odruchy wymiotne, zaburzenia zębów			x
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Hiperbilirubinemia		xx	
Toksyczne działanie na wątrobę			x
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Łysienie, sucha skóra		xx	
Świąd, wysypka		x	x
Zaburzenia paznokci, zespół dłoniowo-podeszwy			xx
Trądzik, nadmierne pocenie, pokrzywka			x
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Ból stawu, ból mięśni		x	x
Oslabienie mięśni, ból kończyny			xx
Ból kości, dyskomfort w obrębie kończyny, kurcze mięśni			x
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Białkomocz		x	x
Niewydolność nerek, krwiomocz, zaburzenie oddawania moczu			x
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
Zaburzenia miesiączkowania			x
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Zmęczenie	xx		
Gorączka, zapalenie błon śluzowych		x	x
Złe samopoczucie, obrzęk		x	
Ból			xx

Działania niepożądane	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia, uczucie zmiany temperatury ciała			×
Spadek masy ciała, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		××	
Wzrost aktywności fosfatazy zasadowej we krwi		×	×
Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego, mocznika i kreatyniny we krwi, spadek wartości hematokrytu, zwiększenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR)			×

× T/T jako monoterapia, × T/T w skojarzeniu z BEW

INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *International Normalized Ratio*)

^a Zgłaszano przypadki zgonów.

Pacjenci w podeszłym wieku [1]

- U pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, przyjmujących T/T w monoterapii, z większą częstością ($\geq 5\%$) wystąpiły następujące działania niepożądane związane z leczeniem w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat: neutropenia (58,9% vs 48,2%), ciężka neutropenia (41,3% vs 27,9%), niedokrwistość (36,5% vs 25,2%), ciężka niedokrwistość (14,1% vs 8,9%), zmniejszenie apetytu (22,6% vs 17,4%) oraz małopłytkowość (21,4% vs 12,1%).
- U pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, stosujących T/T + BEW, z większą częstością ($\geq 5\%$) wystąpiły następujące działania niepożądane związane z leczeniem w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat: neutropenia (75,0% vs 65,1%), ciężka neutropenia (57,0% vs 41,8%), zmęczenie (39,0% vs 32,2%), małopłytkowość (28,0% vs 20,5%) oraz zapalenie jamy ustnej (14,0% vs 8,9%).

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu u pacjentów powyżej 75 lat są ograniczone.

Zakażenia

W badaniach klinicznych III fazy, kontrolowanych placebo, u pacjentów leczonych T/T (5,8%) częściej występowały zakażenia związane z terapią, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (1,8%). W badaniu klinicznym w skojarzeniu z bewacyzumabem, zakażenia związane z leczeniem występowały z podobną częstością u pacjentów otrzymujących T/T + BEW (2,8%) w porównaniu z pacjentami leczonymi T/T (2,4%) [1].

Białkomocz

W badaniach klinicznych III fazy, kontrolowanych placebo, białkomocz związany z leczeniem występował częściej u pacjentów leczonych T/T (1,8%) w porównaniu do osób otrzymujących placebo (0,9%), o nasileniu 1. lub 2. stopnia u wszystkich tych pacjentów. W badaniu

klinicznym w skojarzeniu z bewacyzumabem, jeden pacjent, który otrzymywał T/T + BEW (0,4%) zgłosił występowanie białkomoczu związanego z leczeniem, o nasileniu 2. stopnia, natomiast nie było zgłoszeń u pacjentów w ramieniu T/T [1].

Radioterapia

W badaniu RECURSE odnotowano nieco większą częstość występowania ogólnych hematologicznych oraz związanych z hamowaniem czynności szpiku kostnego reakcji niepożądanych u pacjentów, którzy wcześniej byli poddani radioterapii, w porównaniu do pacjentów nie poddanych wcześniej radioterapii (odpowiednio 54,6% wobec 49,2%), należy zauważyć, że neutropenia z gorączką występowała częściej u pacjentów leczonych T/T, którzy wcześniej byli poddani radioterapii, w porównaniu do pacjentów, którzy nie byli jej poddani. W badaniu klinicznym SUNLIGHT dla T/T w skojarzeniu z bewacyzumabem, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ogólnych hematologicznych i związanych z mielosupresją, działań niepożądanych u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej radioterapię w porównaniu z pacjentami bez wcześniejszej radioterapii w obu ramionach: pacjenci leczeni T/T z BEW (73,7% vs 77,4%) oraz pacjenci leczeni T/T (64,7% vs 67,7%) [1].

6.2. Rekomendacje i decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji finansowych dotyczących stosowania preparatu Lonsurf® w skojarzeniu z bewacyzumabem w przerzutowym raku jelita grubego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA:

- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)* [58],
- *The Federal Joint Committee (G-BA)* [59],
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* [60],
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)* [61],
- *National Health Service (NHS)* [62],
- *Haute Autorité de Santé (HAS)* [63],
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* [64],
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)* [65],
- *The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* [66],
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)* [67].

Wyszukiwanie było przeprowadzone 24.01.2024 roku, następnie 12.03.2024 przeprowadzono jego aktualizację. Wyniki wyszukiwania zestawia Tabela 11.

Tabela 11. Zidentyfikowane rekomendacje refundacyjne dla T/T + BEW w leczeniu przerzutowego CRC [58-67]

Jednostka oceniająca (Kraj)	Kierunek rekomendacji (zakres)	Data
G-BA (Niemcy)	Pozytywna rekomendacja refundacyjna wskazanie niewymiernej, ale co najmniej znacznej dodatkowej korzyści [59]	15 lutego 2024
IQWiG (Niemcy)	Pozytywna rekomendacja refundacyjna leczenie dorosłych chorych na raka jelita grubego z przerzutami, którzy otrzymali wcześniej dwie spośród następujących terapii przeciwnowotworowych: fluoropirymidynę, oksaliplatynę, chemioterapię opartą na iryrotekanie, leki przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonka naczyniowego i (lub) leki przeciw receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu [58]	Lipiec 2023
CADTH (Kanada)	Pozytywna (warunkowa)* rekomendacja refundacyjna leczenie dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi terapiami lub nie są kandydatami do takiego leczenia, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i iryrotekanie, lekami biologicznymi anty-VEGF, środkami anty-EGFR oraz, jeśli RAS jest typu dzikiego, [60] <small>*Komisja wskazuje na potrzebę poprawy opłacalności</small>	Data publikacji rekomendacji (Draft): luty 2024
SMC (Szkocja)	-- Rekomendacja w trakcie rozpatrywania -- w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, którzy otrzymali wcześniej dwa schematy leczenia przeciwnowotworowego, w tym chemioterapię opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i iryrotekanie, lekach anty-VEGF i (lub) lekach anty-EGFR [61]	-
NICE (Wielka Brytania)	-- Rekomendacja w trakcie rozpatrywania -- leczenie w ramach wskazań rejestracyjnych, w połączeniu z bewacyzumabem, w drugiej i kolejnych liniach leczenia [66]	Spodziewana data publikacji: lipiec 2024
NHS (Walia)	T/T + BEW w rozpatrywanym wskazaniu nie stanowił dotychczas przedmiotu oceny Agencji. Przeprowadzone oceny dotyczyły zastosowania T/T w monoterapii [62]	
HAS (Francja)	T/T + BEW w rozpatrywanym wskazaniu nie stanowił dotychczas przedmiotu oceny Agencji. Przeprowadzone oceny dotyczyły zastosowania T/T w monoterapii. [63]	
PBAC (Australia)	T/T + BEW w rozpatrywanym wskazaniu nie stanowił dotychczas przedmiotu oceny Agencji. Przeprowadzone oceny dotyczyły zastosowania T/T w monoterapii. [64]	
NCPE (Irlandia)	T/T + BEW w rozpatrywanym wskazaniu nie stanowił dotychczas przedmiotu oceny Agencji. Przeprowadzone oceny dotyczyły zastosowania T/T w monoterapii. [65]	
PTAC (Nowa Zelandia)	T/T + BEW w rozpatrywanym wskazaniu nie stanowił dotychczas przedmiotu oceny Agencji. [67]	

BEW – bewacyzumab; CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; HAS – *Haute Autorité de Santé*; EGFR - receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor); IQWiG – *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*; NCPE – *National Centre for Pharmacoeconomics*; NHS – *National Health Service*; NICE – *National Institute for Health and Clinical Excellence*; PBAC – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*; PTAC – *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*; RAS - rodzina białek zaangażowanych w szlaki sygnalizacji komórkowej; SMC – *Scottish Medicines Consortium*; T/T – triflurydyna/typiracyl; VEGF – czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*)

Większość rozpatrywanych krajów posiada wyłącznie rekomendacje dla T/T stosowanego w monoterapii. Dotychczas (styczeń 2024) tylko cztery kraje podjęły pracę nad wystosowaniem takiej rekomendacji dla leczenia skojarzonego z bewacyzumabem, co prawdopodobnie wynika ze stosunkowo niedawnych rozszerzeń rejestracyjnych (EMA – czerwiec 2023, FDA – sierpień 2023) pozwalających na łączne stosowanie tych leków.

Jedynie Niemcy wydały już decyzję refundacyjną: IQWiG podkreślił korzyści wynikające z połączenia leków w odniesieniu do wydłużenia przeżycia (11 miesięcy w leczeniu skojarzonym *versus* 8 miesięcy w monoterapii).

Kanada i Wielka Brytania są w trakcie wydawania decyzji. Pozostałe kraje nie podają żadnych informacji na temat prowadzonych w tym obszarze działań.

7. Komparator

7.1. Interwencje zalecane w wytycznych praktyki klinicznej

W celu odnalezienia kluczowych wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego przeprowadzono wyszukiwanie w medycznych bazach danych oraz witrynach internetowych (data wyszukiwania: 24.01.2024, aktualizacja wyszukiwania: 12.03 2024). Zidentyfikowano zalecenia następujących organizacji:

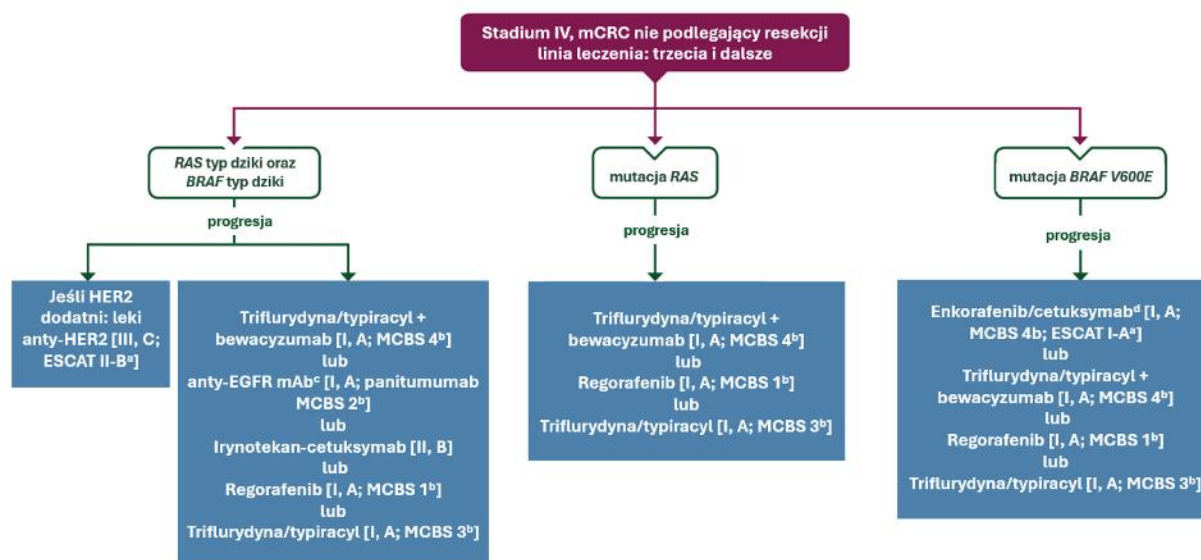
- *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* (PTOK) [68],
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [69],
- *European Society of Medical Oncology* (ESMO) [9,70],
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) [71].

Z racji tego, że niniejsza analiza dotyczy leczenia przerzutowego raka jelita grubego w drugiej i kolejnych liniach, dokonano przeglądu i zestawienia terapii zalecanych pacjentom w tym właśnie stanie (Tabela 12). Polskie, amerykańskie i europejskie rekomendacje wskazują, że w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego zastosowanie ma zarówno klasyczna chemioterapia, jak i leki celowane molekularnie. Wszystkie wytyczne dostrzegają korzyści w zamianie leku cytostatycznego tj. przejście z oksaliplatyny na irynotekan lub odwrotnie, w zależności od tego, który był zastosowany jako pierwszy.

Wytyczne PTOK były aktualizowane w 2020 roku i nie wypowiadają się na temat wskazań do stosowania triflurydyny/typiracylu w skojarzeniu z bewacyzumabem. Podobnie wytyczne SIGN, opublikowane w 2016 roku.

Wytyczne ESMO oraz NCCN – obydwie aktualizowane w 2023 roku – po niepowodzeniu leczenia w poprzednich liniach zalecają zastosowanie kombinacji **triflurydyna/typiracyl w skojarzeniu z bewacyzumabem** (ranga wskazania odpowiednio 1A oraz 2A). W rekomendacji ESMO skojarzenie triflurydyny/typiracylu z bewacyzumabem otrzymało 4 punkty w skali MCBS (ang. *Magnitude of Clinical Benefit Scale*), przy czym żadna inna terapia dotycząca mCRC wymieniona w tych wytycznych nie posiada wyższej punktacji (Rysunek 11).

Rysunek 11. Aktualne rekomendacje ESMO [70]



BRAF - homolog onkogenu wirusa mysiego mięsaka v-Raf B (ang. *v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B*); EGFR - receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*); ESCAT - *ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets*; ESMO - *European Society of Medical Oncology*; HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*); mAb – przeciwciało monoklonalne (ang. *monoclonal antibody*); MCBS - *Magnitude of Clinical Benefit Scale*; mCRC - przerzutowy rak jelita grubego (ang. *metastatic colorectal cancer*); RAS - rodzina białek zaangażowanych w szlaki sygnalizacji komórkowej.

Pacjenci z niestabilnością mikrosatelitarną powinni być wg PTOK, ESMO i NCCN kwalifikowani do immunoterapii.

Wytyczne szkockie nie zalecają bewacyzumabu ani przeciwciał anti-EGFR w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego w drugiej ani w dalszych liniach leczenia.

Podane poniżej wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego przedstawiono wraz z kategoriami/stopniami rekomendacji, jakie każda organizacja definiuje na wstępie tworzonych przez siebie dokumentów. Klasyfikacja wytycznych jest wykonywana z uwzględnieniem siły dowodów wynikających z oceny metodologii badań oraz siły zalecenia, odzwierciedlającego przekonanie autorów o zasadności jego stosowania. Omówienie systemów klasyfikacji przyjętych w analizowanych wytycznych przedstawiono w Załączniku 11.2.

Tabela 12. Zalecenia postępowania terapeutycznego w przerzutowym raku jelita grubego [9,68-71]

Rekomendacja	Zalecane postępowanie
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK):</p> <p>„Nowotory układu pokarmowego” (2015)</p> <p>Zasięg: Polska</p>	<p>Druga i kolejne linie:</p> <p>Decyzja o zastosowaniu leczenia drugiej linii zależy w największym stopniu od stanu sprawności chorych oraz wartości wskaźników czynności ważnych narządów [IV, A].</p> <p>Na schemat leczenia mają wpływ leki stosowane w terapii pierwszego rzutu, powszechną zasadą jest zmiana leku cytotoksycznego [I, A] np. przejście z oksaliplatyny na irynotekan (lub odwrotnie) i podawanie go z fluoropirymidyną.</p> <p>U pacjentów z mutacją BRAF V600 skojarzenie enkorafenibu, binimetynibu i cetuksymabu, a także terapia dwulekowa enkorafenibem i cetuksymabem wydłużały przeżycie całkowite w porównaniu z cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą irynotekan [II, A].</p> <ul style="list-style-type: none">• Leki antyangiogenne i chemioterapia: bewacyzumab z FOLFOX, aflibercept z FOLFIRI lub ramucyrumab z FOLFIRI powodują niewielkie wydłużenie OS [I, A]. Jeśli w pierwszej linii stosowany był bewacyzumab, kontynuacja podawania tego leku wraz ze zmianą chemioterapii także wpływa na niewielkie wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z wyłącznie zmianą chemioterapii [I, B].• Leki anty-EGFR i irynotekan: nie zwiększają znacząco OS, jedynie nieznacznie wydłużają PFS i zwiększają odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie [I, C].• Przeciwciała anty-EGFR: stosowane w monoterapii wydłużają OS u pacjentów leczonych wcześniej fluoropirymidyną, irynotekaniem i oksaliplatyną, poprawiają też jakość ich życia [I, A].• Triflurydyna/Typiracyl i Regorafenib: wpływają na niewielkie wydłużenie OS u chorych, którzy wcześniej otrzymali wszystkie dostępne, standardowo wykorzystywane leki [I, A].• Immunoterapia: umożliwia uzyskanie 20–50% obiektywnych odpowiedzi, odsetka rocznych przeżyć bez progresji wynoszącego ok. 70% i odsetka przeżyć ogólnych na poziomie ok. 80% [III, A] (wśród wcześniej leczonych systemowo chorych z guzami wykazującymi cechy niestabilności mikrosatelitarnej lub z zaburzeniami czynności genów naprawy DNA).

Rekomendacja		Zalecane postępowanie
<p>European Society of Medical Oncology (ESMO)</p> <p>Zasięg: Europa</p>	<p>“Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up” (2023)</p>	<p>Druga linia: Pacjenci z genem RAS typu dzikiego, którzy nie byli do tej pory leczeni anty-EGFR powinni mieć rozważone podanie cetuxymabu lub panitumumabu (nowotwór lewostronny) [II, C] lub lek antyangiogeny z połączeniu z chemioterapią (nowotwór prawostronny) [II, B]. Pacjenci leczeni uprzednio chemioterapią opartą tylko na irynotekanie z fluoropirymidyną mają zalecane podanie schematu FOLFOX z bewacyzumabem [I, A]. Niezależnie od statusu mutacji RAS oraz strony pierwotnej lokalizacji nowotworu, pacjenci leczeni w drugiej linii powinni mieć dodany do chemioterapii lek antyangiogeny, bez względu na to, czy otrzymywali już wcześniej bewacyzumab czy nie [I, A]. Bewacyzumab należy podawać z fluoropirymidyną/oksaliplatyną lub irynotekaniem, zależnie od leczenia jakie było podawane w pierwszej linii [I, A]. Alternatywnie do bewacyzumabu z FOLFIRI można podawać aflibercept lub ramucyrumab z FOLFIRI u pacjentów, u których nastąpiła progresja po oksaliplatynie [I, A].</p> <p>Trzecia linia i dalsze: Po niepowodzeniu drugiej linii leczenia można rozważyć powrót do leków podawanych pacjentowi w pierwszym rzucie [III, B]. Regorafenib rekomenduje się pacjentom leczonym uprzednio fluoropirymidyną, oksaliplatyną, irynotekaniem oraz lekami biologicznymi, w zależności od lokalnych możliwości [I, A]. Triflurydyna/typiracyl rekomenduje się pacjentom leczonym uprzednio fluoropirymidyną, oksaliplatyną, irynotekaniem oraz lekami biologicznymi, w zależności od lokalnych możliwości [I, A]. Po niepowodzeniu leczenia jednym lekiem anty-EGFR nie zaleca się podawania drugiego leku z tej samej grupy [I, E].</p>
	<p>“Updated treatment recommendation for third-line treatment in advanced CC” (2023)</p>	<p>Trzecia linia: U pacjentów leczonych wcześniej fluoropirymidynami, oksaliplatyną, irynotekaniem i lekami biologicznymi, oraz u tych po niepowodzeniu schematu leczenia oksaliplatyną i irynotekaniem we wcześniejszych liniach leczenia – zaleca się lek triflurydyna/typiracyl w skojarzeniu z bewacyzumabem [I, A].</p> <p>UWAGA: skojarzenie triflurydyny/typiracylu z bewacyzumabem otrzymało 4 punkty w skali MCBS (ang. <i>Magnitude of Clinical Benefit Scale</i>), przy czym żadna terapia wymieniona w wytycznych ESMO w przerzutowym raku jelita grubego nie posiada wyższej punktacji (Rysunek 11).</p>
<p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</p> <p>“A national clinical guideline” (2011, revised 2016)</p> <p>Zasięg: Szkocja</p>	<p>Druga linia leczenia: Druga linia chemioterapii powinna być rozważana u wszystkich pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, którzy są w dobrej kondycji i ze sprawnym funkcjonowaniem organów [poziom rekomendacji A]. Drugą linię chemioterapii powinien stanowić irynotekan. Jeśli lek ten był podany w pierwszej linii – wówczas drugą linią powinna być oksaliplatyna [poziom rekomendacji A]. Wybór leku na drugą linię chemioterapii u pacjentów z przerzutowym CRC powinien uwzględniać kondycję pacjenta, choroby współtowarzyszące oraz wcześniejszą ekspozycję na cytostatyki [dobra praktyka kliniczna]. Bewacyzumab podawany w drugiej linii leczenia w kombinacji z zestawem 5-fluorouracyl/folinian wapnia/oksaliplatyna poprawia PFS [poziom dowodu 2++], jednak z powodu dużej toksyczności terapii leczenie bewacyzumabem nie jest zalecane. Cetuksymab i panitumumab, mimo korzystnego wpływu na przeżycie pacjenta, nie są zalecane w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego.</p>	

Rekomendacja	Zalecane postępowanie
<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN):</p> <p>“Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer” (2024)</p> <p>Zasięg: USA</p>	<p>Druga i kolejne linie: Pacjenci pMMR/MSS (lub nie kwalifikujący się do immunoterapii) w drugiej linii otrzymują irynotekan lub FOLFIRI albo FOLFOX lub CAPEOX – w zależności od tego, czy w poprzedniej linii leczenia otrzymywali oksaliplatynę czy irynotekan. Wszystkie wymienione należy stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z anty-VEGF (preferowany bewacyzumab), lub z anty-EGFR.</p> <p><u>Pacjenci, którzy byli już leczeni zarówno oksaliplatyną jak i irynotekaniem – w drugiej i trzeciej linii mogą otrzymać: przeciwciała anty-EGFR ± irynotekan, fruquintinib, regorafenib lub skojarzenie triflurydyny/typiracylu z bewacyzumabem (opcja preferowana)</u></p> <p>Pacjenci, którzy do tej pory nie otrzymywali oksaliplatyny ani irynotekanu – w drugiej linii mogą otrzymać FOLFOX lub CAPEOX albo FOLFIRI lub irynotekan; wszystkie schematy mogą być podane w skojarzeniu z bewacyzumabem. Można rozważyć podanie oksaliplatyny i irynotekanu albo FOLFIRINOX (w każdym z nich można dodać skojarzony bewacyzumab). W każdym przypadku można rozważyć encorafenib w skojarzeniu z anty-EGFR a także trastuzumab z skojarzeniem z pertuzumabem, lapatinibem czy tukatinibem. Pacjenci z niestabilnością mikrosatelitarną kwalifikują się do immunoterapii.</p> <p><u>Po trzeciej linii leczenia można podać pacjentom fruquintinib, regorafenib lub skojarzenie triflurydyny/typiracylu z bewacyzumabem (opcja preferowana) lub zapewnić im najlepszą opiekę wspomagającą (ang. <i>best supportive care</i>, BSC).</u></p> <p>[Wszystkie powyższe zalecenia mają kategorię 2A]</p>

BRAF - homolog onkogenu wirusa mysiego mięsaka v-Raf B (ang. *v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B*); BSC - najlepsza opieka wspomagająca (ang. *best supportive care*); CAPEOX – schemat chemioterapii; CC – rak jelita grubego (ang. *colon cancer*); DNA – kwas deoksyrybonukleinowy (ang. *Deoxyribonucleic acid*); EGFR - receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*); ESMO - *European Society of Medical Oncology*; FOLFOX/FOLFIRI/FOLFIRINOX – schematy chemioterapii; MSS – stabilność mikrosatelitarna (ang. *Microsatellite stable*); NCCN - *National Comprehensive Cancer Network*; OS – przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *Progression free survival*); pMMR – niedopasowane geny naprawcze (ang. *mismatch repair genes*); PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; RAS - rodzina białek zaangażowanych w szlaki sygnalizacji komórkowej; SIGN - *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*; VEGF - czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*)

7.2. Aktualna praktyka medyczna w Polsce

Główne schematy i połączenia refundowanych substancji czynnych w systemowej terapii przerzutowego raka jelita grubego w Polsce przedstawia Tabela 13.

Tabela 13. Wybrane schematy refundowanych chemioterapii stosowane w terapii zaawansowanego raka jelita grubego [13,68]

Schemat	Substancja czynna	Dawka	Częstość podawania
FULV	folinian wapniowy	400 mg/m ² pc. i.v. trwającej 2 godz. (dzień 1 i 2)	co 14 dni
	5-fluorouracyl	400 mg/m ² pc. bolus (dzień 1 i 2)	
	5-fluorouracyl	600 mg/m ² pc. i.v. 22 godz. (dzień 1 i 2)	
FOLFOX-4	oksaliplatyna	85 mg/m ² pc. i.v. 2 godz. jednocześnie z folinianem (dzień 1)	co 14 dni
	folinian wapniowy	200 mg/m ² pc. i.v. 2 godz. (dzień 1 i 2)	

Schemat	Substancja czynna	Dawka		Częstość podawania
	5-fluorouracyl	400 mg/m ² pc. bolus		
	5-fluorouracyl	600 mg/m ² pc. i.v. 22 godz. (dzień 1 i 2)		
FOLFIRI	irynotekan	180 mg/m ² pc. i.v. 30–90 min (dzień 1)		co 14 dni
	folinian wapniowy	Wersja I	Wersja II	
		200 mg/m ² pc. i.v. 2 godz. (dzień 1 i 2)	400 mg/m ² pc. i.v. 2 godz. (dzień 1 i 2)	
	5-fluorouracyl	400 mg/m ² pc. bolus		
	5-fluorouracyl	600 mg/m ² pc. i.v. 22 godz. (dzień 1 i 2)	2400 mg/m ² pc. i.v. 46 godz. (dzień 1 i 2)	
FOLFOXIRI	irynotekan	165 mg/m ² pc. i.v. 30–90 min (dzień 1)		co 14 dni
	oksaliplatyna	85 mg/m ² pc. i.v. 2 godz., jednocześnie z folinianem (dzień 1)		
	folinian wapniowy	200 mg/m ² pc. i.v. 2 godz. (dzień 1)		
	5-fluorouracyl	3200 mg/m ² pc. 48 godz. (dzień 1)		
KAPECYTABINA	kapecytabina w dawce 1250 mg/m ² pc. doustnie 2 razy na dobę (dzień 1–14)		co 21 dni	
CAPOX (XELOX)	kapecytabina w dawce 1000 mg/m ² pc. doustnie 2 razy na dobę (dzień 1–14)		co 21 dni	
	oksaliplatyna w dawce 130 mg/m ² pc. 2 godz. (dzień 1) co 21 dni			
CETUKSYMAB z FOLFIRI	pierwsze podanie cetuksymabu w dawce 400 mg/m ² pc. we wlewie dożylnym 2 godz., następnie 250 mg/m ² pc. we wlewie 1 godz. (dzień 1)		co 7 dni FOLFIRI co 14 dni	
	FOLFIRI (wersja II) alternatywnie: cetuksymab w dawce 500 mg/m ² pc. we wlewie dożylnym trwającym 2 godz.		co 14 dni FOLFIRI co 14 dni	
BEWACYZUMAB z FOLFIRI	bewacyzumab w dawce 5 mg/kg m.c. we wlewie 30-90 min (dzień 1) FOLFIRI (wersja I)		co 14 dni	
BEWACYZUMAB z FOLFOX-4	bewacyzumab w dawce 5 mg/kg m.c. we wlewie dożylnym 30-90 min (dzień 1)		co 14 dni	
PANITUMUMAB z FOLFOX-4	panitumumab w dawce 6 mg/kg m.c. we wlewie dożylnym trwający 1 godzinę (dzień 1)		co 14 dni	
AFLIBERCEPT z FOLFIRI	aflibercept w dawce 4 mg/kg m.c. podaje się wyłącznie w infuzji dożylnej trwającej 60 min (dzień 1) FOLFIRI (wersja II)		co 14 dni	
CETUKSYMAB w monoterapii	pierwsze podanie w dawce 400 mg/m ² pc. we wlewie 2 godz., następnie 250 mg/m ² pc. we wlewie dożylnym 60 min		co 7 dni	
PANITUMUMAB w monoterapii	6 mg/kg m.c. we wlewie dożylnym 60 min		co 14 dni	
TRIFLURYDYNA/ TYPIRACYL	zalecana dawka początkowa dla dorosłych 35 mg/m ² pc. doustnie dwa razy na dobę (dzień 1–5 oraz 8–12)		co 28 dni	

godz. – godzina; i.v. – dożylnie (ang. *IntraVenous*); kg – kilogramy; m.c. – masa ciała; mg – miligramy; min – minuty; m² – metry kwadratowe; pc. – powierzchnia ciała

W terapiach celowanych, skierowanych na hamowanie angiogenezy można wykorzystywać również ramucyrumab i regorafenib – obydwa preparaty nie znajdują się obecnie na wykazie leków refundowanych w Polsce [51].

7.3. Sposoby finansowania poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce

Leki stosowane w leczeniu chorych na przerzutowego raka jelita grubego są obecnie w Polsce finansowane ze środków publicznych w ramach dedykowanego programu lekowego oraz w ramach katalogu chemioterapii.

Program lekowy

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2024 r. [51] następujące leki są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”:

- **cetuksymab, panitumumab, aflibercept** oraz **triflurydyna z typiracylem** – w zakresie chemioterapii i leczenia celowanego;
- **pembrolizumab** oraz **niwolumab** w skojarzeniu z **ipilimumabem** - w zakresie immunoterapii.

Ceny poszczególnych preparatów refundowanych w ramach programu lekowego B.4 zestawia Tabela 21 w załączniku 11.3.

Katalog chemioterapii

W ramach katalogu chemioterapii „Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym” zał. C, całkowicie finansowane ze środków publicznych w raku jelita grubego są następujące substancje (Tabela 14).

Tabela 14. Leki finansowane w ramach katalogu chemioterapii [51]

Substancja czynna	Grupa limitowa	Poziom odpłatności dla pacjenta
Bewacyzumab	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	Bezpłatne
Irynotekan	1025.0, Irinotecanum	
Oksaliplatyna	1031.0, Oxaliplatinum	
Fluoropirymidyna	1018.0, Fluorouracilum	

Substancja czynna	Grupa limitowa	Poziom odpłatności dla pacjenta
Kapecytabina	1006.0, Capecitabinum	
Folinian wapniowy	1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego	

Do kwietnia 2022 roku bewacyzumab należał do technologii medycznych refundowanych w programie lekowym B.4 (w pierwszej linii leczenia w schemacie FOLFIRI lub w monoterapii, ewentualnie w schemacie FOLFOX-4 w drugiej linii leczenia) [72]. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. bewacyzumab został wycofany z programu lekowego i przeniesiony do katalogu chemioterapii [73].

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną bewacyzumab (refundowane we wskazaniu leczenia raka jelita grubego) [51]:

- lek oryginalny: Avastin,
- leki generyczne: Alymsys, Mvasi, Oyavas, Vegzelma, Abevmy.

Ceny poszczególnych preparatów refundowanych w ramach katalogu chemioterapii w CRC zestawia Tabela 22 w załączniku 11.3 .

7.4. Wybór komparatora do analizy HTA

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonywano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [74,75], oraz Wytyczne oceny technologii medycznych [76]. Zgodnie z wytycznymi HTA, analiza kliniczna oraz analiza ekonomiczna polegają na porównaniu efektywności klinicznej i ekonomicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć także kwestie takie jak skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [74].

Przy wyborze komparatora dla terapii triflurydyna/typiracyl w skojarzeniu z bewacyzumabem w przerzutowym raku jelita grubego rozpatrywano technologie medyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej, finansowane z budżetu płatnika publicznego oraz stanowiące aktualną praktykę kliniczną w Polsce w wymienionym wskazaniu.

Aktualnie w Polsce świadczeniem gwarantowanym dla pacjentów z wnioskowanej populacji jest program lekowy B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)” [51]. W jego ramach u pacjentów w drugiej albo kolejnych liniach leczenia mogą być zastosowane:

- aflibercept w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI w drugiej linii chemioterapii, po udokumentowanej nieskuteczności zastosowanej w zaawansowanym stadium chemioterapii pierwszej linii z udziałem fluoropirymidyny i oksaliplatyny,
- niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w drugiej albo kolejnych liniach leczenia systemowego pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR),
- triflurydyna z typiracylem w drugiej albo kolejnych liniach chemioterapii po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anti-VEGF oraz anti-EGFR lub braku możliwości zastosowania wymienionych metod.

Kryteria kwalifikacji do omawianego programu lekowego wykluczają aflibercept w skojarzeniu ze schematem FOLFIRI jako technologię równoważną dla wnioskowanej interwencji, gdyż wspomniany schemat FOLFIRI zawiera w swoim składzie irynotekan – preparat, co do którego trzeba udokumentować nieskuteczność, aby móc skorzystać ze skojarzenia triflurydyna/typiracyl z bewacyzumabem.

Komparatorem dla wnioskowanej interwencji nie może być również niwolumab z ipilimumabem, gdyż leki te są stosowane w ramach immunoterapii a nie leczenia celowanego molekularnie i populację docelową stanowią dla nich tylko pacjenci z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (stanowią oni tylko ok. 5% wszystkich chorych na przerzutowego raka jelita grubego) [77].

Jedyną terapią, która może stanowić komparator w drugiej albo kolejnych liniach leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego jest triflurydyna/typiracyl stosowany bez skojarzenia.

Bewacyzumab ma stanowić terapię typu *add on*, stosowaną równolegle do terapii prowadzonej za pomocą kombinacji T/T, a jego skuteczność i bezpieczeństwo należy porównać wyłącznie z analogicznym leczeniem prowadzonym bez jego udziału (czyli z placebo).

W praktyce oznacza to, że w ramach analizy klinicznej poszukiwane będą badania kliniczne porównujące pacjentów leczonych terapią T/T skojarzone z bewacyzumabem, bądź terapią T/T z placebo:

- Interwencja: triflurydyna/typiracyl skojarzony z bewacyzumabem,
- **Komparator: triflurydyna/typiracyl z placebo.**

8. Punkty końcowe

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTMiT, w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia [76]. EMA oraz FDA zalecają, aby podczas oceny leków przeciwnowotworowych w ramach punktów końcowych uwzględniać parametry, takie jak [78,79]:

- całkowite przeżycie, czyli czas jaki upłynął od daty randomizacji do daty śmierci z dowolnej przyczyny (ang. *overall survival*, OS),
- czas przeżycia wolny od progresji, czyli czas jaki upłynął pomiędzy randomizacją a datą radiologicznej progresji nowotworu lub śmierci z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej (ang. *progression-free survival*, PFS). Podobne parametry to czas przeżycia bez choroby (ang. *disease-free survival*, DFS, *event-free survival*, EFS oraz *relapse-free survival*, RFS),
- ogólny współczynnik odpowiedzi to odsetek pacjentów z obiektywnymi dowodami całkowitej lub częściowej odpowiedzi oraz czasu trwania tej odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR),
- jakość życia pacjentów (ang. *quality of life*, QoL) oraz wyniki zorientowane na pacjenta (ang. *patient-related outcomes*, PROs),
- bezpieczeństwo.

Zgodnie z powyższymi założeniami, ocena efektywności klinicznej terapii triflurydyną/typiracylem w skojarzeniu z bewacyzumabem w drugiej i kolejnych liniach leczenia pacjentów chorych na przerzutowego raka jelita grubego, oparta będzie na punktach końcowych takich jak: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź na leczenie i czas jej trwania. Analizowane będą też punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa terapii oraz oceniony zostanie wpływ proponowanej kombinacji leków na poprawę jakości życia pacjentów, którzy tą terapię stosują.

9. Typ badania

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [76], zostaną włączone w pierwszej kolejności badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. *randomised controlled trial*, RCT) umożliwiające ocenę skuteczności i/lub bezpieczeństwa triflurydyna/typiracyl w skojarzeniu z bewacyzumabem w drugiej albo kolejnych liniach leczenia przerzutowego raka jelita grubego. W przypadku nieodnalezienia badań typu RCT, do analizy włączone zostaną również badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji oraz badania obserwacyjne.

Do analizy zostaną także włączone badania pozwalające na ocenę efektywności praktycznej T/T w skojarzeniu z bewacyzumabem (bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, w tym również bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej) w populacji dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego.

10. Podsumowanie – PICOS i zakres analiz

10.1. Zakres analizy klinicznej oraz schemat PICOS

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy klinicznej, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania triflurydyny/typiracylu w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego u dorosłych pacjentów.

Wnioskowane warunki refundacji obejmują dostępność terapii w ramach programu lekowego B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”

Celem wprowadzenia refundacji dla stosowania skojarzonych leków T/T + BEW jest zwiększenie dostępności skutecznych i bezpiecznych opcji terapeutycznych do stosowania w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego u dorosłych pacjentów.

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzone porównanie wnioskowanej kombinacji leków z dostępnym obecnie leczeniem pacjentów w obecnym programie lekowym, jakim jest podanie im triflurydyny z typiracylem po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anti-VEGF i anti-EGFR. Zostaną ocenione efekty zastosowania bewacyzumabu jako terapii *add on* u pacjentów leczonych triflurydyną/typiracylem i porównane z efektami leczenia tylko przy wykorzystaniu T/T (zamiast BEW wystąpi w tym miejscu placebo).

W ramach analizy klinicznej, w pierwszej kolejności poszukiwane będą badania kliniczne bezpośrednio porównujące **Lonsurf + bewacyzumab vs Lonsurf + placebo**. Biorąc pod uwagę niedawne zatwierdzenie przez EMA i FDA stosowania rozpatrywanych leków w skojarzeniu, rozważa się włączenie do analizy poza badaniami randomizowanymi również badania nierandomizowane oraz badania potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo terapii uzyskane w praktyce klinicznej (badania typu *real-world data*).

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparator, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kontekst kliniczny wg schematu PICO(S)

Parametr	Kryteria włączenia
Populacja P - <i>population</i>	Dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego, mający udokumentowaną nieskuteczność wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anti-VEGF i anti-EGFR lub braku możliwości zastosowania wymienionych metod

Parametr	Kryteria włączenia
Interwencja I - <i>intervention</i>	<ul style="list-style-type: none"> Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl) w skojarzeniu z bewacyzumabem Dawkowanie T/T + BEW zgodnie z ChPL [1]
Komparator C - <i>comparator</i>	<ul style="list-style-type: none"> Lonsurf® (triflurydyna/typiracyl) w monoterapii (brak leczenia dodatkowego bewacyzumabem u pacjentów otrzymujących T/T)
Punkty końcowe O - <i>outcomes</i>	<ul style="list-style-type: none"> Skuteczność: całkowite przeżycie (OS), czas przeżycia wolny od progresji (PFS), oraz ogólny współczynnik odpowiedzi (ORR) – w tym współczynnik kontroli choroby (DCR) Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, zgony Jakość życia i wyniki zorientowane na pacjenta (PROs)
Typ badań S - <i>studies</i>	<ul style="list-style-type: none"> Badania eksperymentalne randomizowane i nierandomizowane z grupą kontrolną Badania obserwacyjne z grupą kontrolną
Typ publikacji	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz abstrakty konferencyjne wnoszące dodatkowe dane dla tych badań
Kryteria wykluczenia	

- Pacjenci poniżej 18 lat;
- Pacjenci, u których podstawowe leczenie opiera się na lekach innych niż triflurydyna/typiracyl;
- Punkty końcowe niedotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji;
- Prace przeglądowe, listy, komentarze etc.;
- Populacja badana <10 osób;
- Abstrakty konferencyjne podające dane, które nie pochodzą z badań opublikowanych już w pełnej formie

DCR – współczynnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); EGFR - receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*); ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; ORR - ogólny współczynnik odpowiedzi (ang. *overall response rate*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); PICOS - Schemat oceny badań klinicznych: Populacja, Interwencja, Komparatory, Punkty końcowe, Typ badań (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study*); PROs – wyniki zorientowane na pacjenta (ang. *patient-related outcomes*); VEGF - czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor*)

10.2. Zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej będzie ocena zasadności ekonomicznej stosowania triflurydyny/typiracylu w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego u dorosłych pacjentów.

Zaawansowany rak jelita grubego ma znaczący wpływ na jakość i długość życia chorego. Z tego powodu, ocena ekonomiczna triflurydyny/typiracylu w skojarzeniu z bewacyzumabem zostanie przeprowadzona z użyciem techniki analizy koszty-użyteczność, gdzie miarą wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość. Wynik analizy zostanie przedstawiony w postaci inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność. Zastosowany zostanie także dożywotni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia CRC ujawniają się w ciągu całego życia chorego.

Komparatorami w analizie ekonomicznej, podobnie jak w części klinicznej, będzie placebo – tylko terapia triflurydyną/typiracylem bez stosowania bewacyzumabu.

Analiza koszty-użyteczność zostanie przeprowadzona z wykorzystaniem stworzonego modelu ekonomicznego typu model Markowa.

Analiza zostanie przygotowana z perspektywy płatnika publicznego. Perspektywa wspólna (płatnika publicznego i pacjenta) nie zostanie uwzględniona, gdyż jest tożsama z perspektywą NFZ – najbardziej kosztochłonne kategorie uwzględnionych kosztów, tj. koszty programu lekowego i chemioterapii ponoszone są w całości przez płatnika publicznego.

Dla kluczowych parametrów modelu zostanie przeprowadzona analiza wrażliwości.

10.3. Zakres analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie prognoza wydatków budżetu płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji triflurydyny/typiracylu w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego u dorosłych pacjentów w ramach istniejącego programu lekowego B.4.

Analiza zostanie przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Analiza wpływu na budżet zostanie przeprowadzona z uwzględnieniem następujących aktywności:

- oszacowanie wielkości populacji docelowej pacjentów kwalifikujących się do terapii T/T + BEW, w rozważanym horyzoncie czasowym;
- oszacowanie udziałów w rynku dostępnych opcji terapeutycznych zarówno aktualnych (scenariusz istniejący), jak i przyszłych (scenariusz nowy);
- kalkulacja kosztów związanych z leczeniem rozważanej populacji;
- obliczenie prognozowanych wydatków płatnika publicznego w porównywanych scenariuszach analizy oraz inkrementalnych wydatków.

Analiza wpływu na budżet przetestuje także niepewność związaną z rozważanymi parametrami analizy poprzez uwzględnienie wariantu minimalnego i maksymalnego (analiza scenariuszy skrajnych) oraz analizy wrażliwości.

Analiza oceni także wpływ refundacji triflurydyny/typiracylu w skojarzeniu z bewacyzumabem na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne z tym związane.

11. Aneks

11.1. Program lekowy B.4

Tabela 16. Program lekowy B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)” [51]

Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
<p>W programie finansuje się leczenie systemowe pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (RJG) substancjami:</p> <p>I. w zakresie chemioterapii i leczenia celowanego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) cetuksymab; 2) panitumumab; 3) aflibercept; 4) triflurydyna z typiracylem. <p>II. w zakresie immunoterapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pembrolizumab; 2) niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem. <p>W leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego stosowane są:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) cetuksymab lub panitumumab (leki anti-EGFR) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFOX lub FOLFIRI w pierwszej linii chemioterapii pacjentów z potwierdzoną nieobecnością mutacji w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecnością mutacji BRAF V600E. Dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu RJG. W przypadku skojarzenia leku anti-EGFR z chemioterapią według schematu FOLFOX, u pacjentów, którzy otrzymali oksaliplatynę w ramach uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej, konieczne jest zachowanie co najmniej 12-miesięcznego odstępu od zakończenia uzupełniającej chemioterapii pooperacyjnej zawierającej oksaliplatynę. 2) pembrolizumab w monoterapii w pierwszej linii leczenia systemowego pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR). Pembrolizumab nie może być zastosowany, jeśli pacjent wcześniej otrzymał immunoterapię z powodu RJG. 3) aflibercept w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI w drugiej linii chemioterapii po udokumentowanej nieskuteczności zastosowanej w zaawansowanym stadium chemioterapii pierwszej linii z udziałem fluoropirymidyny i oksaliplatyny. Dopuszczalne jest zastosowanie immunoterapii z powodu RJG przed albo po chemioterapii pierwszej linii. Do terapii nie mogą być kwalifikowani pacjenci leczeni wcześniej irynotekaniem lub afliberceptem. 4) niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem w drugiej albo kolejnych liniach leczenia systemowego pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie 	<p>1. Dawkowanie</p> <p>cetuksymab, panitumumab Zalecana dawka cetuksymabu wynosi:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 400 mg/m² powierzchni ciała (pierwsza dawka) oraz 250 mg/m² powierzchni ciała (kolejne dawki) w odstępach 7-dniowych lub 2) 500 mg/m² powierzchni ciała w odstępach 14-dniowych. <p>Zalecana dawka panitumumabu wynosi 6 mg/kg masy ciała w odstępach 14-dniowych.</p> <p>Cetuksymab lub panitumumab stosowany jest w monoterapii lub wraz z chemioterapią według schematu FOLFIRI lub FOLFOX (pierwsza linia chemioterapii). W pierwszej linii chemioterapii możliwe jest przerwanie leczenia całkowicie lub częściowo (monoterapia anti-EGFR, sama chemioterapia, w tym deeskalowana) w sytuacji potwierdzenia obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji choroby (ocena na podstawie wyników dwóch kolejnych badań obrazowych). Chemioterapia według schematu FOLFIRI i FOLFOX – stosowana w odstępach 14-dniowych.</p> <p>W uzasadnionych przypadkach można zredukować dawki leków cytotoksycznych, a także wydłużyć przerwę pomiędzy cyklami leczenia (w</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego; 2) ocena stanu genów KRAS i NRAS (wykluczenie obecności mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz wykluczenie mutacji w genie BRAF V600E - dla cetuksymabu i panitumumabu; 3) ocena i potwierdzenie niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeń mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR) - dla pembrolizumabu oraz niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem; 4) morfologia krwi z rozmazem; 5) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi; 6) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 9) oznaczenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT) oraz INR lub czasu protrombinowego (PT) – dla afliberceptu; 10) oznaczenie stężenia magnezu - dla cetuksymabu i panitumumabu; 11) oznaczenie stężenia FT4 i TSH - dla pembrolizumabu oraz niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem; 12) elektrokardiogram (EKG); 13) pomiar ciśnienia tętniczego – dla afliberceptu; 14) badanie ogólne moczu – dla afliberceptu; 15) test ciążyowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 16) badanie TK jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej; inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej; 17) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej (u chorych, u których możliwa jest na tej podstawie ocena odpowiedzi wg RECIST); 18) badanie TK lub MR mózgu w przypadku wskazań klinicznych, w celu wykluczenia przerzutów;

Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
<p>niedopasowania (ang. dMMR), u których stwierdzono nieskuteczność lub nieakceptowalną toksyczność wcześniejszej chemioterapii co najmniej dwulekowej zawierającej fluoropirymidynę w skojarzeniu z oksaliplatyną lub irynotekaniem. Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem nie mogą być zastosowane, jeśli pacjent wcześniej otrzymał immunoterapię z powodu RJG.</p> <p>5) cetuksymab lub panitumumab (leki anti-EGFR) w monoterapii u chorych z progresją po wcześniejszej chemioterapii zawierającej fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan (stosowanych sekwencyjnie lub równocześnie) lub z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania wymienionych leków oraz z potwierdzoną nieobecnością mutacji w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecnością mutacji BRAF V600E. Dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu RJG. Do terapii anti-EGFR nie mogą być kwalifikowani pacjenci leczeni wcześniej cetuksymabem lub panitumumabem z powodu RJG.</p> <p>6) triflurydyna z typiracylem w drugiej albo kolejnych liniach chemioterapii po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anti-VEGF oraz anti-EGFR lub braku możliwości zastosowania wymienionych metod. Dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu RJG. Do terapii nie mogą być kwalifikowani pacjenci leczeni wcześniej triflurydyną z typiracylem z powodu RJG.</p> <p>W przypadku stwierdzenia nieakceptowalnej toksyczności leku anti-EGFR, która skutkuje koniecznością zakończenia tego leczenia, możliwa jest w uzasadnionych przypadkach zmiana terapii na inny lek z grupy anti-EGFR, przy czym taka zmiana nie zmienia linii leczenia. Progresja choroby w trakcie pierwotnie wdrożonego leczenia uniemożliwia taką procedurę.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia zaawansowanego raka jelita grubego Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych (jeśli dotyczy).</p> <p>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego; 3) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania); 4) niemożliwe radykalne leczenie miejscowe; 5) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 6) stan sprawności 0-1 według skali ECOG (dla leków anti-EGFR stosowanych w monoterapii 0-2); 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 8) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 	<p>szczegółowości w przypadku powikłań hematologicznych).</p> <p>W przypadku uzyskania w co najmniej dwóch kolejnych ocenach obrazowych obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji na leczenie pierwszej linii, leczenie można przerwać całkowicie lub częściowo pod warunkiem kontynuowania oceny odpowiedzi na leczenie zgodnie z zapisami programu (monitorowanie bezpieczeństwa zależy od sytuacji klinicznej). Po stwierdzeniu progresji choroby lub z innych powodów leczenie może być wznowione, o ile nadal spełnione są kryteria kwalifikowania. Jeżeli przerwano stosowanie cetuksymabu lub panitumumabu z innych powodów np. z powodu działań niepożądanych, to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p> <p>pembrolizumab Zalecana dawka pembrolizumabu wynosi 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni.</p> <p>Jeżeli przerwano stosowanie pembrolizumabu np. z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 12 tygodni.</p> <p>aflibercept Zalecana dawka afliberceptu wynosi 4 mg/kg masy ciała podawana wyłącznie w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI – jeden cykl leczenia. Cykl leczenia powtarza się co dwa tygodnie.</p> <p>Jeżeli przerwano stosowanie afliberceptu np. z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p>	<p>19) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.</p> <p>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) oznaczenie stężenia magnezu – dla cetuksymabu i panitumumabu; 7) oznaczenie poziomu TSH i fT4 – dla pembrolizumabu oraz niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem; 8) elektrokardiogram (EKG) – dla pembrolizumabu oraz niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem; 9) pomiar ciśnienia tętniczego – dla afliberceptu; 10) badanie ogólne moczu – dla afliberceptu; 11) ocena powikłań skórnych – dla cetuksymabu i panitumumabu; <p>W przypadku leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) cetuksymabem lub panitumumabem skojarzonego z chemioterapią w pierwszej linii leczenia powyższe badania w ppkt 1), 2) oraz 11) wykonuje się przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia. Pozostałe badania wykonuje się przed rozpoczęciem co drugiego cyklu leczenia; 2) cetuksymabem lub panitumumabem w monoterapii powyższe badanie w ppkt 11) wykonuje się przed każdym podaniem leku. Pozostałe badania wykonuje się nie rzadziej niż co miesiąc; 3) pembrolizumabem oraz niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem powyższe badania wykonuje się nie rzadziej niż co 6-12 tygodni; 4) afliberceptem powyższe badania w ppkt 1), 3) wykonuje się przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia. Pozostałe badania wykonuje się przed rozpoczęciem co drugiego cyklu leczenia; 5) triflurydyną z typiracylem powyższe badania wykonuje się przed każdym cyklem leczenia.

Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
<p>9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL;</p> <p>10) nieobecność aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów lub stereotaktyczna radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);</p> <p>11) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem;</p> <p>12) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 13) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii</p> <p>1.2.1. cetuksymabem, panitumumabem</p> <p>1) nieobecne mutacje w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie BRAF V600E.</p> <p>1.2.2. pembrolizumabem, niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem</p> <p>1) potwierdzenie niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeń mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR);</p> <p>2) brak leczenia glikokortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca;</p> <p>3) nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <p>1) progresja choroby w trakcie leczenia oceniona na podstawie aktualnych kryteriów klasyfikacji RECIST. W przypadku terapii pembrolizumabem albo niwolumabem z ipilimumabem, w sytuacji wątpliwej klinicznie możliwe jest kontynuowanie leczenia aż do potwierdzenia progresji w następnym badaniu obrazowym wykonanym w ciągu 4 do 8 tyg. Jeśli całkowicie lub częściowo przerwano leczenie lekiem anti-EGFR skojarzonym z chemioterapią pierwszej linii, wyłączenie z programu następuje jedynie w sytuacji, kiedy lekarz prowadzący uzna, że wznowienie leczenia po progresji jest niewskazane;</p> <p>2) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;</p>	<p>niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem</p> <p>Leczenie składa się z fazy indukującej oraz fazy podtrzymującej.</p> <p>1) w fazie indukującej (leczenie skojarzone) zlecane dawkowanie wynosi: niwolumab w dawce 3 mg/kg masy ciała w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek;</p> <p>2) w fazie podtrzymującej (monoterapia) zalecana dawka niwolumabu wynosi 240 mg co 2 tygodnie.</p> <p>W fazie monoterapii, pierwszą dawkę niwolumabu należy podać 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem.</p> <p>Jeżeli przerwano stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem lub niwolumabu w monoterapii w fazie podtrzymującej np. z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 12 tygodni.</p> <p>triflurydyna z typiracylem</p> <p>Zalecana dawka początkowa triflurydyny z typiracylem to 35 mg/m² powierzchni ciała podawana dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>Dawkowanie oblicza się na podstawie powierzchni ciała pacjenta zgodnie z ChPL. Dawkę należy zaokrąglić do najbliższej wartości zwiększanej o 5 mg. Nie należy przekraczać 80 mg/dawkę.</p> <p>Jeśli dawki pominięto lub wstrzymano, pacjent nie powinien przyjąć pominiętych dawek.</p> <p>Jeżeli przerwano stosowanie triflurydyny z typiracylem np. z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas</p>	<p>Ponadto, niezależnie od stosowanej terapii, badania monitorujące bezpieczeństwo leczenia należy wykonać zawsze w przypadku wskazań klinicznych.</p> <p>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</p> <p>W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: badanie TK odpowiednich obszarów ciała (ewentualnie RTG klatki piersiowej) lub inne badania w razie wskazań klinicznych. Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Badania wykonuje się:</p> <p>1) w przypadku cetuksymabu, panitumumabu, afliberceptu, pembrolizumabu i niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem nie rzadziej niż co 12 tygodni z możliwością 2-tygodniowego opóźnienia daty wykonania w przypadkach uzasadnionych przesunąć w realizowaniu leczenia;</p> <p>2) w przypadku triflurydyny z typiracylem nie rzadziej niż co 8 tygodni z możliwością 2-tygodniowego opóźnienia daty wykonania w przypadkach uzasadnionych przesunąć w realizowaniu leczenia.</p> <p>Ponadto, niezależnie od stosowanej terapii badania monitorujące skuteczność leczenia należy wykonać zawsze w przypadku wskazań klinicznych oraz w chwili wyłączenia z programu z przyczyn innych niż udokumentowana progresja choroby.</p> <p>Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia przekazywane są dane dotyczące wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:</p> <ul style="list-style-type: none"> - całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR) na leczenie, - stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD), - całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS). <p>4. Monitorowanie programu</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich</p>

Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
<p>4) obniżenie sprawności:</p> <ul style="list-style-type: none"> - o 1 lub 2 stopnie w zależności od wartości przy kwalifikacji, ale maksymalnie do wartości 2 według kryteriów ECOG – dla wszystkich terapii z wyjątkiem leków anti-EGFR stosowanych w monoterapii, - o 1 lub 2 lub 3 stopnie w zależności od wartości przy kwalifikacji, ale maksymalnie do wartości 3 według kryteriów ECOG – dla leków anti-EGFR stosowanych w monoterapii; <p>5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>6) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>7) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.</p>	<p>opóźnienia podania kolejnego cyklu nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p> <p>2. Modyfikacje dawkowania</p> <p>Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną.</p> <p>Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych powyżej dawek zgodnie z aktualną ChPL poszczególnych leków</p>	<p>przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt. 3 dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>1) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ</p>

11.2. Gradacja rekomendacji w wytycznych

Tabela 17. Poziomy dowodów i stopnie rekomendacji obowiązujące w ustalaniu wytycznych postępowania klinicznego PTOK [68]

Wytyczne PTOK
Poziomy dowodów
I. Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanaliz badań klinicznych z randomizacją
II. Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych
III. Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych
IV. Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub opinii ekspertów
Stopnie rekomendacji
A. Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej
B. Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej
C. Wskazania określane indywidualnie

Tabela 18. Poziomy dowodów i stopnie rekomendacji obowiązujące w ustalaniu wytycznych postępowania klinicznego SIGN [71]

Wytyczne SIGN
Poziomy dowodów
1++ Dowody pochodzące z wysokiej jakości metaanaliz, przeglądów systematycznych randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych oraz z randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych o niskim ryzyku błędu
1+ Dowody pochodzące z prawidłowo przeprowadzonych metaanaliz, przeglądów systematycznych oraz z randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych o niskim ryzyku błędu
1- Dowody pochodzące z metaanaliz, przeglądów systematycznych oraz z randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych o dużym ryzyku błędu
2++ Dowody pochodzące z wysokiej jakości przeglądów systematycznych opartych na pojedynczych pacjentach lub na kohortach pacjentów, lub z samych badań opartych na pojedynczych pacjentach lub na kohortach pacjentów, jeśli te są obarczone niskim ryzykiem błędu i stronniczości
2- Dowody pochodzące z badań opartych na pojedynczych pacjentach lub na kohortach pacjentów, które to badania są obarczone ryzykiem stronniczości lub błędu, ewentualnie to ryzyko jest niejasne
3 Dowody pochodzące z badań nieanalitycznych (pojedyncze przypadki lub serie przypadków)
4 Opinie ekspertów
Stopnie rekomendacji
A. Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT dostarczające dowodów stopnia 1++ i oparte dokładnie na rozpatrywanej populacji docelowej, ewentualnie wszystkie badania dostarczają dowodów w stopniu 1+ i są oparte dokładnie na populacji docelowej i dostarczają spójnych wyników końcowych
B. Badania dostarczające dowodów w stopniu 2++ oparte dokładnie na populacji docelowej i dostarczające spójnych wyników końcowych, ewentualnie ekstrapolacja dowodów pochodzących z badań 1++ lub 1+
C. Badania dostarczające dowodów w stopniu 2+ oparte dokładnie na populacji docelowej i dostarczające spójnych wyników końcowych, ewentualnie ekstrapolacja dowodów pochodzących z badań 2++
D. Dowody z poziomu 3 lub 4, ewentualnie ekstrapolacja dowodów pochodzących z badań 2+

Tabela 19. Jakość dowodów i kategorie rekomendacji obowiązujące w ustalaniu wytycznych postępowania klinicznego ESMO [9]

Wytyczne ESMO	
Jakość dowodów	
I. Dowody pochodzące z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o wysokiej jakości (niskie potencjalne ryzyko błędu systematycznego) lub meta-analizy prawidłowo przeprowadzonych badań RCT bez cech heterogeniczności	
II. Dowody pochodzące z małych badań randomizowanych lub dużych randomizowanych badań z potencjalnym ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna badania) lub meta-analizy takich badań lub badań z heterogenicznością	
III. Prospektywne badania kohortowe	
IV. Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne	
V. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów	
Kategorie rekomendacji	
A. Silne dowody wskazujące na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną - silna rekomendacja	
B. Silne lub umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność, ale z ograniczoną kliniczną korzyścią - ogólnie rekomendowane	
C. Niewystarczające dowody wskazujące na skuteczność lub korzyści kliniczne przewyższające ryzyko lub wady wdrożenia terapii (zdarzenia niepożądane, koszty, itd.) – opcjonalnie	
D. umiarkowane dowody przeciwko skuteczności terapii lub wskazujące na zdarzenia niepożądane – ogólnie nie rekomendowane	
E. silna rekomendacja, dowody wskazujące przeciwko skuteczności terapii lub zdarzenia niepożądane – nigdy nie rekomendowana	

Tabela 20. Kategorie dowodów naukowych i konsensusu oraz kategorie preferencji obowiązujące w ustalaniu wytycznych postępowania klinicznego NCCN [69]

Wytyczne NCCN	
Kategorie dowodów naukowych i konsensusu	
1. Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych wysokiej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe	
2A. Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe	
2B. Konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe	
3. Bez względu na jakość dostępnych dowodów naukowych, eksperci NCCN są zasadniczo niezgodni co do tego, czy zastosowanie interwencji jest właściwe	
Kategorie preferencji	
Interwencja preferowana. Interwencje wskazane na podstawie wyższej skuteczności, bezpieczeństwie i na podstawie dowodów naukowych; oraz – jeżeli jest to zasadne – na podstawie dostępności finansowej	
Inna rekomendowana interwencja. Inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub gorzej udokumentowane (dane niedojrzałe) albo przy porównywalnej skuteczności istotnie mniej dostępne finansowo	
Interwencja przydatna w szczególnych przypadkach. Inne interwencje, które mogą być zastosowane w wyselekcjonowanych populacjach pacjentów (określonych w rekomendacji)	

11.3. Ceny leków refundowanych w leczeniu raka jelita grubego

Tabela 21. Ceny leków refundowanych w ramach programu lekowego B.4 [51]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności pacjenta
Afibercept	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05909991039400	968,85	1 046,36	1 109,14	1 109,14	bezpłatny
Afibercept	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 8 ml	05909991039462	1 937,70	2 092,72	2 218,28	2 218,28	bezpłatny
Cetuximabum	Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990035946	3 545,00	3 828,60	4 058,32	4 058,32	bezpłatny
Cetuximabum	Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990035922	709,00	765,72	811,66	811,66	bezpłatny
Ipilimumabum	Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990872442	12 613,80	13 622,90	14 440,28	14 162,90	bezpłatny
Ipilimumabum	Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990872459	50 455,19	54 491,61	56 651,61	56 651,61	bezpłatny
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991220518	5 915,61	6 388,86	6 772,19	6 772,17	bezpłatny
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909991220501	2 366,24	2 555,54	2 708,87	2 708,87	bezpłatny
Panitumumabum	Vectibix, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990646555	4 800,00	5 184,00	5 495,04	5 495,04	bezpłatny
Panitumumabum	Vectibix, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990646531	1 200,00	1 296,00	1 373,76	1 373,76	bezpłatny
Pembrolizumabum	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05901549325126	13 039,48	14 082,64	14 927,60	14 927,60	bezpłatny
Trifluridinum + Tipiracilum	Lonsurf, tabl. powl., 15+6,14 mg	20 szt.	05901571320618	2 120,98	2 290,66	2 428,10	2 428,10	bezpłatny
Trifluridinum + Tipiracilum	Lonsurf, tabl. powl., 15+6,14 mg	60 szt.	05901571320625	6 362,93	6 871,96	7 284,29	7 284,29	bezpłatny
Trifluridinum + Tipiracilum	Lonsurf, tabl. powl., 20+8,19 mg	20 szt.	05901571320632	2 827,97	3 054,21	3 237,46	3 237,46	bezpłatny
Trifluridinum + Tipiracilum	Lonsurf, tabl. powl., 20+8,19 mg	60 szt.	05901571320649	8 483,90	9 162,61	9 712,36	9 712,36	bezpłatny

Tabela 22. Ceny leków refundowanych w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu raka jelita grubego [51]

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności pacjenta
Calcii folinas	Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 10 ml	05907626707564	15,00	16,20	17,17	17,12	bezpłatny
Calcii folinas	Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 100 ml	05907626707601	150,00	162,00	171,72	171,15	bezpłatny
Calcii folinas	Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 20 ml	05907626707571	30,00	32,40	34,34	34,23	bezpłatny
Calcii folinas	Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 50 ml	05907626707595	75,00	81,00	85,86	85,58	bezpłatny
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05055565707531	69,00	74,52	78,99	67,83	bezpłatny
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	05055565709153	138,00	149,04	157,98	135,66	bezpłatny
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05055565707548	400,00	432,00	457,92	452,20	bezpłatny
Capecitabinum	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05909991004736	59,25	63,99	67,83	67,83	bezpłatny
Capecitabinum	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05909991004699	395,00	426,60	452,20	452,20	bezpłatny
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05909991011079	80,00	86,40	91,58	67,83	bezpłatny
Capecitabinum	Ecansya, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05909991011239	533,33	576,00	610,56	452,20	bezpłatny
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990450633	13,49	14,57	15,44	13,18	bezpłatny
Fluorouracilum	5-Fluorouracil-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 500 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990336258	67,00	72,36	76,70	65,88	bezpłatny
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990774784	5,60	6,05	6,59	6,59	bezpłatny
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990774807	56,00	60,48	64,11	64,11	bezpłatny
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990774791	11,20	12,10	12,82	12,82	bezpłatny
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990477814	6,90	7,45	7,99	6,59	bezpłatny
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990478019	67,00	72,36	76,70	65,88	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności pacjenta
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990477913	13,30	14,36	15,23	13,18	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05055565731345	150,00	162,00	171,72	171,72	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05055565731321	20,00	21,60	22,90	22,90	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05055565731352	250,00	270,00	286,20	286,20	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	50,00	54,00	57,24	57,24	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990796946	127,00	137,16	145,39	145,39	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990726943	18,80	20,30	21,52	21,52	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990796953	200,00	216,00	228,96	228,96	bezpłatny
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990726950	41,50	44,82	47,51	47,51	bezpłatny
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990798247	28,50	30,78	32,63	32,63	bezpłatny
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990798254	57,00	61,56	65,25	65,25	bezpłatny
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990827381	114,00	123,12	130,51	130,51	bezpłatny
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990796151	29,50	31,86	33,77	32,63	bezpłatny
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990796168	59,00	63,72	67,54	65,25	bezpłatny
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	05909990827206	118,00	127,44	135,09	130,51	bezpłatny
Bevacizumabum	Alymsys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	08436596260047	1700,00	1836,00	1946,16	1946,16	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności pacjenta
Bevacizumabum	Alymsys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08436596260030	425,00	459,00	486,54	486,54	bezpłatny
Bevacizumabum	Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml	1 fiol.po 4 ml	05909990010486	1085,00	1171,80	1242,11	486,54	bezpłatny
Bevacizumabum	Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml	1 fiol.po 16 ml	05909990010493	4340,00	4687,20	4968,43	1946,16	bezpłatny
Bevacizumabum	Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	08715131021870	2005,40	2165,83	2295,78	1946,16	bezpłatny
Bevacizumabum	Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08715131021863	501,35	541,46	573,94	486,54	bezpłatny
Bevacizumabum	Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05909991451349	1690,00	1825,20	1934,71	1934,71	bezpłatny
Bevacizumabum	Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05909991451332	422,50	456,30	483,68	483,68	bezpłatny
Bevacizumabum	Vegzelma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05996537007047	1100,00	1188,00	1259,28	1259,28	bezpłatny
Bevacizumabum	Vegzelma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05996537008044	275,00	297,00	314,82	314,82	bezpłatny
Bewacyzumab	Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05901797710989	1680,00	1814,40	1923,26	1923,26	bezpłatny
Bewacyzumab	Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05901797710972	420,00	453,60	480,82	480,82	bezpłatny

12. Bibliografia

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Lonsurf. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information_pl.pdf Data dostępu: 15.11.2023
2. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Portal Onkologia <https://onkologia.org.pl> Data dostępu: 15.11.2023
3. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK). Potemski P, Polkowski W. Nowotwory układu pokarmowego 2015. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_P TOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_2_0151202.pdf Data dostępu: 24.11.2023
4. Portal Zwrotnik Raka. <https://www.zwrotnikraka.pl/rokowania-przy-raku/> Data dostępu: 15.11.2023
5. Portal Istock Photo. Human Anatomy Large Intestine Vector Illustration. <https://www.istockphoto.com> Data dostępu: 15.11.2023
6. European Cancer Information System (ECIS). https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/Colorectal_cancer_factsheet-Mar_2021.pdf Data dostępu: 06.11.2023
7. Portal Medycyna Praktyczna. Rak jelita grubego - przyczyny, objawy, leczenie i rokowania Wysocki W. 13.10.2023 <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe> Data dostępu: 15.11.2023
8. Portal Biochemistry Molecular Biology <https://biochemistrymolecularbiology.blogspot.com> Data dostępu: 14.11.2023
9. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(1):10-32. doi:10.1016/j.annonc.2022.10.003
10. Fernández-Esparrach G, Alberghina N, Subtil JC, Vázquez-Sequeiros E, Florio V, Zozaya F et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration is highly accurate for the diagnosis of perirectal recurrence of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2015 May;58(5):469-73.
11. De Sousa E Melo F, Wang X, Jansen M, Fessler E, Trinh A, et al. Poor-prognosis colon cancer is defined by a molecularly distinct subtype and develops from serrated precursor lesions. *Nat Med* 2013; 19:614-8; PMID:23584090; [http:// dx.doi.org/10.1038/nm.3174](http://dx.doi.org/10.1038/nm.3174)
12. Frąckowiak M, Lewandowski T i inni Podtypy molekularne raka jelita grubego jako potencjalny czynnik prognostyczny i predykcyjny przy wyborze optymalnej strategii leczenia, *Onkol Prakt Klin Edu* 2019; 5: 412–417.
13. Szumilak M, Leczenie systemowe zaawansowanego raka jelita grubego ze szczególnym uwzględnieniem refundowanych w Polsce metod leczenia, *Farmacja Polska*, 2022, 78(3): 159–171, <https://www.ptfarm.pl/PF/przegląd-numerow/-/29535>
14. Shaikat A, Levin TR. Current and future colorectal cancer screening strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022 Aug;19(8):521-531. doi: 10.1038/s41575-022-00612-y. Epub 2022 May 3. Erratum in: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022 Jul 4;: PMID: 35505243; PMID: PMC9063618.
15. Potemski P, Bujko K, Rutkowski A, Krzakowski M. Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of colon (C18) and rectosigmoid junction (C19) cancer. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0030.
16. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C (2017) *TNM classification of malignant tumours.* Wiley, Chichester
17. American Joint Committee on Cancer (AJCC) *Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York, NY: Springer; 2010.
18. American Cancer Society (ACS). *Colorectal Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging.* 2020 <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8606.00.pdf> Data dostępu: 24.11.2023
19. Lonsurf (triflurydyna/typiracyl) we wskazaniu rak jelita grubego (ICD-10 C20) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/182/RPT/OT.422.94.2020_Lonsurf_RDTL_BIP.pdf Data dostępu: 02.11.2023

20. Reguła J, Wyrwicz L, Bartnik W. Rak jelita grubego. W: Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2019, 1067-1071
21. Medycyna Praktyczna https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/88022_rak-jelita-grubego-przyczyny-objawy-leczenie-i-rokowania Data dostępu: 23.01.2024
22. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. Lancet. 2019;394(10207):1467-1480. doi:10.1016/S0140-6736(19)32319-0
23. Krajowy Rejestr Nowotworów. Wojciechowska U, Barańska K, Michałek I, Olasek P, Miklewska M, Didkowska J. Nowotwory w Polsce w 2020. Ministerstwo Zdrowia, 2022
24. Didkowska J, Gałązka-Sobotka M, Gierczyński J, Rutkowski A, Wyrwicz L, Zysk R, Możliwości poprawy opieki nad chorymi na raka jelita grubego w kontekście trendów epidemiologicznych i aspektów ekonomicznych, Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego, Warszawa 2017 https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/user_upload/Instytut_Zarządzania_w_Ochronie_Zdrowia_Uczelni_Lazarskiego_jelito_grube.pdf Data dostępu: 12.01.2024
25. Krajowy Rejestr Nowotworów. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P, Santos F, Michałek I. Nowotwory w Polsce w 2019. Ministerstwo Zdrowia, 2021
26. Krajowy Rejestr Nowotworów. Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I, Olasek P, Ciuba A. Nowotwory w Polsce w 2018. Ministerstwo Zdrowia, 2020
27. Krajowy Rejestr Nowotworów. Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K, Olasek P, Ciuba A. Nowotwory w Polsce w 2017. Ministerstwo Zdrowia, 2019
28. Krajowy Rejestr Nowotworów. Wojciechowska U, Czaderny K, Ciuba A, Olasek P, Didkowska J. National Research Institute of Oncology, Polish Nowotwory w Polsce w 2016. Ministerstwo Zdrowia, 2018
29. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) Nowotwory w Polsce w 2015. Ministerstwo Zdrowia, 2018
30. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (*International Agency for Research on Cancer*). WHO. Polska. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/616-poland-fact-sheets.pdf> Data dostępu: 21.11.2023
31. Portal Digestive Cancers. https://digestivecancers.eu/colorectal-cancer/prevalence-of-colorectal-cancer-prevalence/?menu_id=13873 Data dostępu: 06.11.2023
32. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (*International Agency for Research on Cancer*). WHO <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map> Data dostępu: 23.11.2023
33. Li F, Lin Y, Li R, Shen X, Xiang M, Xiong G, Zhang K, Xia T, Guo J, Miao Z, Liao Y, Zhang X, Xie L. Molecular targeted therapy for metastatic colorectal cancer: current and evolving approaches. Front Pharmacol. 2023 Oct 20;14:1165666. doi: 10.3389/fphar.2023.1165666. PMID: 37927605; PMCID: PMC10622804.
34. Feng QY, Wei Y, Chen JW, et al. Anti-EGFR and anti-VEGF agents: important targeted therapies of colorectal liver metastases. World J Gastroenterol. 2014;20(15):4263-4275. doi:10.3748/wjg.v20.i15.4263
35. Mutschler E.: Farmakologia i toksykologia – podręcznik. Wydanie IV polskie Redakcja naukowa: Marek Drożdżik, Iwan Kocić, Dariusz Pawlak, MedPharm-Polska 2018.
36. Indeks leków, Medycyna Praktyczna, <https://indeks.mp.pl/leki> Data dostępu: 26.01.2024 r.
37. Portal Statystyki NFZ, <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms>
38. Portal Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych, Mapy potrzeb zdrowotnych na lata 2022-2026. Programy Lekowe <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/programy-lekowe/>
39. de Wind, A.; Tamminga, S.J.; Bony, C.A.G.; Diether, M.; Ludwig, M.; Velthuis, M.J.; Duijts, S.F.A.; de Boer, A.G.E.M. Loss of Paid Employment up to 4 Years after Colorectal Cancer Diagnosis—A Nationwide Register-Based Study with a Population-Based Reference Group. Cancers 2021, 13, 2868. <https://doi.org/10.3390/cancers13122868>

40. Zakład Ubezpieczeń Społecznych Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS: <https://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytułu-choroby-własnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> Data dostępu: 02.02.2024
41. Filarecka A, Leksowski Ł., Biernacki M, Jęchorek M. Assessment of the quality of life in patients treated for colorectal cancer. *Journal of Education, Health and Sport*. Online. 30 April 2022. Vol. 12, no. 4, pp. 326-334. DOI 10.12775/JEHS.2022.12.04.027.
42. NHS England Publications Gateway Reference. Quality of Life of Colorectal Cancer Survivors in England, Report on a national survey of colorectal cancer survivors using Patient Reported Outcome Measures (PROMs), March 2015, 02777 <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/03/colorectal-cancer-proms-report-140314.pdf> data dostępu 27.11.2023
43. Rutherford C, Ju A, Kim B, Wiltink L, Acret L, White K. How consequences of colorectal cancer treatment are managed: a qualitative study of stakeholder experiences about supportive care and current practices. *Support Care Cancer*. 2023 Apr 11;31(5):255. doi: 10.1007/s00520-023-07713-7. PMID: 37041401; PMCID: PMC10090022.
44. Cheng V, Oveisi N, McTaggart-Cowan H, Loree JM, Murphy RA, De Vera MA. Colorectal Cancer and Onset of Anxiety and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Oncol*. 2022 Nov 15;29(11):8751-8766. doi: 10.3390/curroncol29110689. PMID: 36421342; PMCID: PMC9689519.
45. Flyum, I.R., Mahic, S., Grov, E.K. et al. Health-related quality of life in patients with colorectal cancer in the palliative phase: a systematic review and meta-analysis. *BMC Palliat Care* 20, 144 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12904-021-00837-9>
46. Cotrim H, Pereira G. Impact of colorectal cancer on patient and family: implications for care. *Eur J Oncol Nurs*. 2008 Jul;12(3):217-26. doi: 10.1016/j.ejon.2007.11.005. PMID: 18567538
47. Mori A et al. Quantifying the Burden of Caregiving for Patients with Cancer in Europe. Volume 23, Supplement 9, ix25-ix26, September 2012 DOI:[https://doi.org/10.1016/S0923-7534\(20\)34348-9](https://doi.org/10.1016/S0923-7534(20)34348-9)
48. Mirošević Š, Prins J, Borštnar S, Besić N, Homar V, Selič-Zupančič P, Škufca Smrdel AC and Klemenc-Ketiš Z (2022) Factors associated with a high level of unmet needs and their prevalence in the breast cancer survivors 1–5 years after post local treatment and (neo)adjuvant chemotherapy during the COVID-19: A cross-sectional study. *Front. Psychol*. 13:969918. doi: 10.3389/fpsyg.2022.969918
49. Wang et al. Unmet care needs of advanced cancer patients and their informal caregivers: a systematic review, *BMC Palliative Care* (2018) 17:96 <https://doi.org/10.1186/s12904-018-0346-9>
50. Cancernetwork. Eng C. and Kamath SD. Treatment Strategies in HER2+ Colorectal Cancer: An Expert Case-Based Discussion: Episode 13. Unmet Needs and Future Perspectives on Colorectal Cancer. June 5, 2023 <https://www.cancernetwork.com/view/unmet-needs-and-future-perspectives-on-colorectal-cancer> Data dostępu: 18.01.2024
51. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych> Data dostępu: 22.01.2024
52. EUR-LEX [Internet] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=OJ:C:2005:023:FULL> Data dostępu: 24.01.2024
53. EMA <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lonsurf#ema-inpage-item-authorisation-details> Data dostępu: 24.01.2024

54. FDA <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-approvals-and-databases> Data dostępu: 24.01.2024
55. Voutsadakis IA. Biomarkers of Trifluridine-Tipiracil Efficacy. J Clin Med. 2021;10(23):5568. Published 2021 Nov 26. doi:10.3390/jcm10235568
56. Charakterystyka produktu leczniczego Avastin https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/avastin-epar-product-information_pl.pdf Data dostępu: 24.01.2024
57. Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2023;388(18):1657-1667. doi:10.1056/NEJMoa2214963
58. IQWiG <https://www.iqwig.de/projekte/a23-85.html> Data dostępu: 12.03.2024
59. The Federal Joint Committee (G-BA). Procedura oceny korzyści dla substancji czynnej triflurydyna/tipiracyl (nowy obszar zastosowań: rak jelita grubego, po 2 wcześniejszych terapiach, skojarzenie z bewacyzumabem) <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/985/#beschluesse> Data dostępu: 12.03.2024
60. CADTH <https://www.cadth.ca/trifluridine-and-tipiracil> Data dostępu: 12.03.2024
61. SMC <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/trifluridine-tipiracil-lonsurf-full-smc2654/> Data dostępu: 12.03.2024
62. NHS <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/trifluridine-tipiracil-lonsurf/> Data dostępu: 12.03.2024
63. HAS https://www.has-sante.fr/jcms/c_2723464/fr/lonsurf-trifluridine-/tipiracil-analogue-de-la-pyrimidine Data dostępu: 12.03.2024
64. PBAC <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/11507P-11524M-12033H-12056M> Data dostępu: 12.03.2024
65. NCPE <https://www.ncpe.ie/trifluridinetipiracil-lonsurf/> Data dostępu: 12.03.2024
66. NICE [Project information | Trifluridine–tipiracil with bevacizumab for treating metastatic colorectal cancer after 2 systemic treatments \[ID6298\] | Guidance | NICE](#) Data dostępu: 12.03.2024
67. PTAC <https://pharmac.govt.nz/> Data dostępu: 12.03.2024
68. PTOK Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) Potemski P, Polkowski W, Bujko K, Didkowska J, Guzel Z, Herman R, Łacko A, Olszewski W, Pałucki J, Reguła J. Nowotory układu pokarmowego (aktualizacja na dzień 02.12.2015). http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_201512_02.pdf Data dostępu: 26.01.2024
69. National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer. Version 1.2024 — January 29, 2024 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf Data dostępu: 12.03.2024
70. Cervantes A, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Updated treatment recommendation for third-line treatment in advanced colorectal cancer from the ESMO Metastatic Colorectal Cancer Living Guideline. Ann Oncol. 2024;35(2):241-243. doi:10.1016/j.annonc.2023.10.129
71. SIGN Diagnosis and management of colorectal cancer. A national clinical guideline December 2011, revised August 2016. <https://www.sign.ac.uk/media/1064/sign126.pdf> Data dostępu: 26.01.2024
72. Ministerstwo Zdrowia. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-sierpnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2021-r> Data dostępu: 26.01.2024
73. Ministerstwo Zdrowia. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r> Data dostępu: 26.01.2024

74. Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. <https://eli.gov.pl/api/acts/DU/2023/2345/text.pdf> Data dostępu: 26.01.2024
75. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
76. AOTMiT. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016, Wersja 3.0. Data dostępu: 26.01.2024
77. André T, Lonardi S, Wong KYM, et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. *Ann Oncol.* 2022;33(10):1052-1060. doi:10.1016/j.annonc.2022.06.008
78. EMA. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 18 November 2023 EMA/CHMP/205/95 Rev.6 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf Data dostępu: 26.01.2024
79. FDA. Guidance Document Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics> Data dostępu: 26.01.2024

13. Spis tabel i rysunków

Tabela 1. Charakterystyka czterech podtypów molekularnych nowotworu jelita grubego [12]	16
Tabela 2. Stopnie zaawansowania nowotworu określane klinicznie wg systemu cTNM [15,16].....	17
Tabela 3. Stopnie zaawansowania nowotworu określane patomorfologicznie wg pTNM [15, 16]	18
Tabela 4. Charakterystyka stopni złośliwości histologicznej nowotworu jelita grubego [17]	18
Tabela 5. Odsetki pięcioletnich przeżyć wśród pacjentów po resekcji guza w Polsce [20,21]	19
Tabela 6. Grupy poszczególnych leków stosowanych w leczeniu przerzutowego CRC w Polsce w połączeniu z chemioterapią [36]	25
Tabela 7. Charakterystyka produktu leczniczego Lonsurf® [1].....	34
Tabela 8. Szczegóły dotyczące rejestracji leku Lonsurf® w EMA i FDA [53,54].....	35
Tabela 9. Dawka początkowa obliczona na podstawie powierzchni ciała pacjenta [1].....	38
Tabela 10. Działania niepożądane występujące po zastosowaniu T/T [1]	41
Tabela 11. Zidentyfikowane rekomendacje refundacyjne dla T/T + BEW w leczeniu przerzutowego CRC [58-67]44	
Tabela 12. Zalecenia postępowania terapeutycznego w przerzutowym raku jelita grubego [9,68-71]	49
Tabela 13. Wybrane schematy refundowanych chemioterapii stosowane w terapii zaawansowanego raka jelita grubego [13,68]	51
Tabela 14. Leki finansowane w ramach katalogu chemioterapii [51].....	53
Tabela 15. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).....	59
Tabela 16. Program lekowy B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)” [51]	62
Tabela 17. Poziomy dowodów i stopnie rekomendacji obowiązujące w ustalaniu wytycznych postępowania klinicznego PTOK [68]	66
Tabela 18. Poziomy dowodów i stopnie rekomendacji obowiązujące w ustalaniu wytycznych postępowania klinicznego SIGN [71]	66
Tabela 19. Jakość dowodów i kategorie rekomendacji obowiązujące w ustalaniu wytycznych postępowania klinicznego ESMO [9]	67
Tabela 20. Kategorie dowodów naukowych i konsensusu oraz kategorie preferencji obowiązujące w ustalaniu wytycznych postępowania klinicznego NCCN [69]	67
Tabela 21. Ceny leków refundowanych w ramach programu lekowego B.4 [51].....	68
Tabela 22. Ceny leków refundowanych w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu raka jelita grubego [51].....	69

14. Spis rysunków

Rysunek 1. Zróźnicowanie przebiegu choroby w zależności od strony zaatakowanego jelita	13
Rysunek 2. Poszczególne stadia rozwoju nowotworu w jelicie	14
Rysunek 3. Zachorowania na nowotwór jelita grubego (ICD-10: C18-C21) w Polsce w latach 2015-2020 [23,25-29]	20
Rysunek 4. Śmiertelność z powodu nowotworów jelita grubego (ICD-10: C18-C21) w Polsce w latach 2015-2020 [23,25-29]	21
Rysunek 5. Skumulowane ryzyko zachorowania na nowotwór jelita grubego w poszczególnych krajach Europy [32]	22
Rysunek 6. Skumulowane ryzyko śmierci z powodu nowotworu jelita grubego w poszczególnych krajach Europy [32]	22
Rysunek 7. Skumulowane ryzyko zachorowania na nowotwór jelita grubego w ujęciu globalnym [32]	23
Rysunek 8. Skumulowane ryzyko śmierci z powodu nowotworu jelita grubego w poszczególnych krajach świata [32]	23
Rysunek 9. Algorytm postępowania terapeutycznego wg PTOK [15]	24
Rysunek 10. Niezaspokojone potrzeby wskazywane przez pacjentów wyleczonych z nowotworu [48]	32
Rysunek 11. Aktualne rekomendacje ESMO [70]	48