



Zaltrap[®] (aflibercept)

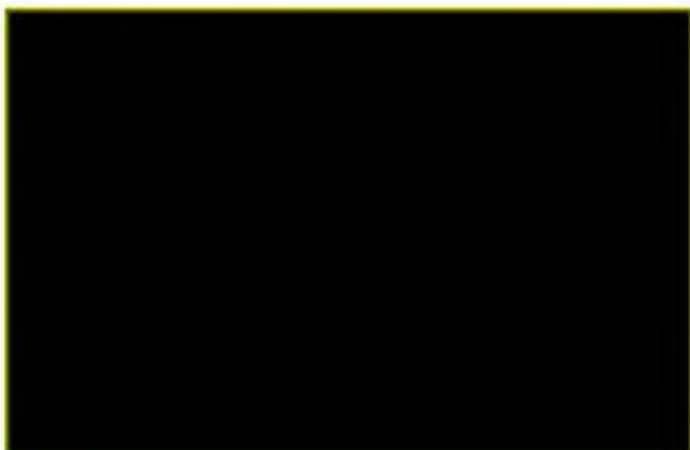
*w skojarzeniu z FOLFIRI w leczeniu chorych
z przerzutowym rakiem jelita grubego i odbytnicy,
po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatynę*

Analiza problemu decyzyjnego

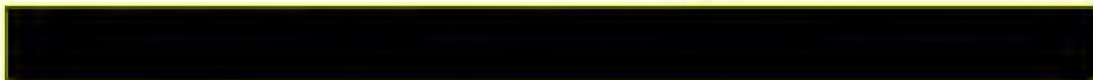
Wersja 1.0

Kraków 2013

Wykonawca:



Autorzy:



Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Sanofi-Aventis Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 28 listopada 2013 r.

Spis treści

Streszczenie	7
Wykaz skrótów.....	16
1 Analiza problemu decyzyjnego	18
1.1 Cel	19
1.2 Opis problemu zdrowotnego – rak jelita grubego (ICD10: C18-C20)	19
1.2.1 Definicja.....	19
1.2.2 Czynniki etiologiczne	19
1.2.2.1 Czynniki genetyczne.....	20
1.2.2.2 Czynniki środowiskowe	20
1.2.3 Epidemiologia.....	21
1.2.4 Rokowanie.....	23
1.2.5 Objawy	24
1.2.6 Diagnostyka oraz rozpoznawanie.....	24
1.2.6.1 Endoskopia	24
1.2.6.2 Badania laboratoryjne.....	25
1.2.6.3 Badanie histopatologiczne	25
1.2.6.4 Ocena stopnia zaawansowania	25
1.2.7 Badania przesiewowe.....	27
1.2.8 Leczenie.....	28
1.2.8.1 Chirurgia.....	29
1.2.8.2 Chemioterapia	30
1.2.8.2.1 Leczenie uzupełniające III stopnia zaawansowania klinicznego	30
1.2.8.2.2 Leczenie systemowe IV stopnia zaawansowania klinicznego	30
1.2.8.3 Leczenie neoadjuwantowe	33
1.2.8.4 Radioterapia.....	33
1.2.8.5 Leczenie paliatywne	33
1.2.9 Obserwacja po leczeniu.....	34
1.3 Program lekowy leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 – C 20)	35
1.4 Rekomendacje Konsultanta Krajowego w Chirurgii Onkologicznej leczenia raka okrężnicy i odbytnicy.....	38
1.5 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w analizie klinicznej oraz ekonomicznej.....	41
1.6 Opis ocenianej interwencji – Zaltrap (aflibercept)	42

1.6.1	Zagadnienia rejestracyjne	42
1.6.2	Grupa farmakoterapeutyczna	42
1.6.3	Kod ATC	42
1.6.4	Dostępne preparaty	42
1.6.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	42
1.6.6	Wskazania	46
1.6.7	Dawkowanie i sposób podawania	46
1.6.8	Przeciwwskazania	50
1.6.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	50
1.6.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację	55
1.6.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	56
1.6.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	56
1.6.13	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	56
1.7	Oszacowanie liczebności populacji docelowej	57
1.8	Obecna praktyka kliniczna	59
1.9	Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania afliberceptu w leczeniu raka jelita grubego	60
1.10	Dobór komparatorów celem oceny porównawczej afliberceptu	61
1.11	Opis technologii opcjonalnych i ich statusu refundacyjnego	65
1.12	Dobór punktów końcowych celem oceny porównawczej afliberceptu	74
1.13	Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych	75
1.14	Zakres analiz	78
1.14.1	Analiza efektywności klinicznej	78
1.14.2	Analiza ekonomiczna	79
1.14.3	Analiza wpływu na budżet ochrony zdrowia	80
2	Piśmiennictwo	82
3	Załączniki	86
	■ [Redacted]	87
	■ [Redacted]	87
	■ [Redacted]	87
	■ [Redacted]	87
	■ [Redacted]	87
	■ [Redacted]	87
	■ [Redacted]	89
	■ [Redacted]	90

■	████████████████████	123
■	████████████████████	123
■	████████████████████	123
■	████████	123
■	████████████████████	123
■	██	123
■	████████	124
■	████████████████████	124
■	████████████████████	126
■	██	127
■	████████████████████	128
■	██	129
■	██	129
■	██	130
■	████████████████████	131
■	████████████████████	131
■	████████████████████	131
■	████████	131
■	████████████████████	131
■	██	131
■	████████	132
■	████████████████████	133
■	████████████████████	135
■	██	135
■	████████████████████	138
■	██	138
■	██	138
■	██	139
3.6	Wkład autorów w opracowanie raportu	140
3.7	Spis tabel	141
3.8	Spis wykresów	142

Streszczenie

Cel

Celem jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia, w związku oceną zasadności finansowania afliberceptu (Zaltrap®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie FOLFIRI (kwas folinowy, fluorouracyl, irynotekan) u dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, w przypadku oporności lub progresji choroby po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatinę.

Problem zdrowotny

Zgodnie z definicją przyjętą przez amerykański komitet AJCC, rak jelita grubego to nowotwór złośliwych nabłonka jelita grubego. Jego najczęstszą histologiczną postacią jest gruczolakorak. Większość przypadków raka rozwija się na podłożu polipów (PUO 2013), które pod względem histologicznym zalicza się do 2 typów:

- Hiperplastycznych (metaplastycznych) – stanowiących 90% polipów, nie osiagających dużych rozmiarów,
- Gruczolakowatych – o tendencji do przemiany złośliwej, histologicznie dzielących się dalej na:
 - Gruczolaki cewkowe – 75% polipów gruczolakowatych, w 5% przypadków zawierają utkanie nowotworu złośliwego;
 - Gruczolaki kosmkowe – stanowiące 10% polipów gruczolakowatych, 40% z nich zawiera utkanie raka;
 - Gruczolaki cewkowo-kosmkowe – 15% polipów gruczolakowatych, 20% z nich stanowi zmiany złośliwe.

Rozwój raka jelita grubego jest wieloetapowym procesem, do wystąpienia którego prowadzi kumulacja licznych czynników, w szczególności mutacji genetycznych oraz oddziaływań środowiskowych. Wśród stanów przedrakowych, tj. sytuacji klinicznych predysponujących do rozwoju nowotworu

złośliwego wymienia się występowanie pojedynczych gruczolaków, zespoły polipowatości rodzinnej oraz nieswoiste zapalenia jelit (Bartnik 2013).

Większość raków jelita grubego (65-85%), tzw. sporadycznych, rozwija się na podłożu gromadzących się mutacji genów supresorowych, np. APC, p53, które prowadzą do niekontrolowanych podziałów komórek nabłonka, skutkując powstaniem gruczolaka (Bartnik 2013, PUO 2013).

W pozostałych przypadkach (tj. 15-35%) raka jelita grubego cechuje występowanie rodzinne. Wśród najczęstszych zespołów genetycznych, będących przyczyną rozwoju raka jelita grubego, należy wymienić:

- zespół polipowatości rodzinnej (FAP – z ang. *familial adenomatous polyposis*),
- zespół Lynch (HNPCC – z ang. *hereditary non-polyposis colorectal cancer*),
- zespół Peutz-Jeghersa.

Pod względem częstości występowania, rak jelita grubego zajmuje w Polsce 2. miejsce zarówno u kobiet, jak i mężczyzn (PUO 2013). Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2010 roku zapadalność na nowotwory złośliwe okrężnicy (kod ICD-10: C18) wyniosła 25,8 przypadków na 100 tys. mężczyzn oraz 21,6 przypadków na 100 tys. kobiet. Z kolei surowe współczynniki zapadalności na nowotwory złośliwe zgięcia esiczo-odbytniczego (kod ICD-10: C19) wyniosły w odpowiednich grupach 3,0 oraz 1,9 przypadków na 100 tys. osób. W trzeciej grupie rozpoznań, zawierającej nowotwory odbytnicy (kod ICD-10: C20) surowe współczynniki zapadalności wyniosły 17,3 przypadków na 100 tys. osób w grupie mężczyzn oraz 11,4 przypadków na 100 tys. osób wśród kobiet (KRN 2013). Należy zwrócić uwagę na stopniowy przyrost liczby nowo rozpoznawanych przypadków raka jelita grubego. W roku 2000 zgłoszonych zostało 5 819 zachorowań wśród mężczyzn oraz 5 310 wśród kobiet, natomiast w roku 2010 było to już 8 613 nowych zachorowań wśród mężczyzn oraz

6 955 nowych przypadków wśród kobiet (*KRN 2013*).

Nie odnaleziono danych dotyczących chorobowości spowodowanej rakiem jelita grubego w populacji Polski.

Wczesne stadia raka jelita grubego pozostają najczęściej nieme klinicznie. Ich wystąpienie zależne jest od lokalizacji guza oraz stanu zaawansowania klinicznego choroby. Warto zwrócić uwagę na fakt, iż guzy lewej połowy okrężnicy w większym odsetku powodują zmianę rytmu wypróżnień oraz krwawienia jawne, podczas gdy rak prawej połowy okrężnicy częściej powoduje niedokrwistość i rozpoznawany jest jako guz badany przez powłoki (*PUO 2013*).

Biorąc pod uwagę lokalizację guza, większość raków rozwija się w okolicy odbytnicy i esicy (odpowiednio 30-50% oraz 15-20%), natomiast w pozostałych odcinkach jelita grubego, tj. zstępnicy, poprzecznicy oraz wstępnicy z kątnicą, rak lokalizuje się łącznie w 30% przypadków (*Herman 2011b*).

W diagnostyce laboratoryjnej raka jelita grubego istotną rolę odgrywają testy na krew utajoną w kale, badania morfologii krwi obwodowej oraz oznaczenia markerów nowotworowych (*Bartnik 2013*).

Oznaczenia markerów nowotworowych takich jak antygen karcynoembrionalny (CEA) odgrywa istotną rolę w monitorowaniu wznowy choroby po zastosowanym leczeniu, jednak z uwagi na niską swoistość oraz niewystarczającą czułość (nawet 10-15% pacjentów w momencie rozpoznania ma wynik prawidłowy), nie jest wykorzystywany w skryningu (*Reguła 2011, PUO 2013*).

Prowadzenie badań przesiewowych stanowi podstawową metodę profilaktyki pierwotnej oraz wtórnej raka jelita grubego. Ich zasadniczą rolą jest wykrycie i usunięcie głównego czynnika ryzyka rozwoju raka, jakim są gruczolaki jelita grubego. W chwili obecnej badania przesiewowe realizowane są w postaci schematu obejmującego coroczne badania kału na obecność krwi utajonej, wykonywanie sigmoidoskopii co 5 lat oraz kolonoskopii co 10 lat. W przypadku wykrycia zmian polipowatych wskazane jest powtórzenie kolonoskopii po 12 miesiącach.

Zasadniczą metodą leczenia raka jelita grubego jest chirurgiczne usunięcie guza. Należy podkreślić, że chirurgia jest metodą leczenia radykalnego również u niektórych pacjentów z obecnością przerzutów odległych (mCRC – *metastatic Colorectal Cancer*). U pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby stosuje się uzupełniającą (adjuwantową) chemioterapię, która zwiększa odsetek wyleczeń, a w przypadku pacjentów otrzymujących chemioterapię w leczeniu paliatywnym wydłuża czas przeżycia chorych (*PUO 2013*). W wyższych stadiach zaawansowania choroby w momencie rozpoznania zastosowanie znajduje leczenie neoadjuwantowe w postaci przedoperacyjnej chemioterapii, natomiast u chorych z 3. stopniem zaawansowania klinicznego raka odbytnicy z naciekaniem mezorektum – przedoperacyjnej radioterapii.

Chirurgiczna resekcja guza stanowi zasadniczy element terapii raka jelita grubego, mający na celu leczenie radykalne. W zależności od lokalizacji guza oraz stopnia zaawansowania klinicznego choroby, wykonywane są zróżnicowane co do rozległości oraz techniki wykonania operacje chirurgiczne (*PUO 2013, Herman 2011b*).

Leczenie uzupełniające (adjuwantowe) wskazane jest u każdego pacjenta, u którego stwierdzono cechę N1 lub N2 (obecność przerzutów w lokalnych węzłach chłonnych, III stopień zaawansowania klinicznego). Zastosowanie chemioterapii u chorych z mniejszym zaawansowaniem choroby (tzn. w II stopniu wg TNM) pozostaje przedmiotem kontrowersji. Tego typu leczenie rozważyć można u pacjentów z współistniejącymi czynnikami ryzyka wystąpienia wznowy raka (*PUO 2013*).

Lekiem o podstawowym znaczeniu w większości schematów chemioterapii wykorzystywanym w leczeniu adjuwantowym (uzupełniającym) raka jelita grubego jest fluorouracyl (FU). Wśród schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu adjuwantowym raka jelita grubego zalecenia Polskiej Unii Onkologii wymieniają:

- LVFU2,
- kapecytabinę,
- FOLFOX-4,
- CAPOX.

Choroba zaawansowana. IV stopień zaawansowania klinicznego oznacza obecność przerzutów odległych, tzn. zlokalizowanych w takich narządach jak wątroba lub płuca (Herman 2011b, Bartnik 2013). U pacjentów w dobrym stanie ogólnym preferowaną formą leczenia I linii są schematy zawierające fluoropirydynę oraz irynotekan (np. FOLFIRI) lub oksaliplatynę (np. FOLFOX). Dobór odpowiednich leków uwarunkowany jest obecnością przeciwwskazań do stosowania irynotekanu lub oksaliplatyny (PUO 2013).

Zgodnie z zaleceniami Polskiej Unii Onkologii, biorąc pod uwagę celowane terapie molekularne, w IV stopniu zaawansowania klinicznego raka jelita grubego zastosowanie znajdują zarówno bewacyzumab – antagonistą VEGF, jak również antagoniści EGFR – cetuksymab i panitumumab. W przypadku inhibitorów EGFR przed ich włączeniem konieczne jest potwierdzenie prawidłowej funkcji genu KRAS (PUO 2013).

W II linii leczenia choroby zaawansowanej dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFOX-4 u chorych po leczeniu fluoropirydyną oraz irynotekaniem wydłużało czas przeżycia całkowitego. Zdaniem ekspertów Polskiej Unii Onkologii brak jest danych wskazujących na wydłużenie czasu przeżycia pacjentów leczonych panitumumabem ze schematem FOLFIRI oraz cetuksymabem z irynotekaniem (PUO 2013).

Cetuksymab stosowany w monoterapii w III linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego z obecnością przerzutów odległych w porównaniu z leczeniem objawowym może zmniejszać prawdopodobieństwo zgonu u chorych po wcześniejszym leczeniu fluoropirydyną, irynotekaniem i oksaliplatyną (Potemski 2011, PUO 2013).

U pacjentów z rozpoznaniem raka odbytnicy, po tomografii komputerowej oraz badaniu przy pomocy rezonansu magnetycznego, w przypadku guzów położonych na wysokości lub poniżej załamka otrzewnej (ok. 10-12 cm od brzegu odbytu), można zastosować leczenie przedoperacyjne. Chory w stadiach T1-2N0 w ocenie TNM kierowani są do pierwotnego leczenia chirurgicznego, natomiast w przypadku wyższych stadiów zaawansowania miejscowego (T3-T4) lub obecności przerzutów w

obrębie węzłów chłonnych (cecha N1-2), pacjent powinien otrzymać chemo- lub chemio-radioterapię przedoperacyjną (Potemski 2011).

Projekt programu lekowego

W związku z wnioskiem o refundację leku aflibercept (Zaltrap®), Wnioskodawca we współpracy z ekspertami klinicznymi przygotował projekt programu lekowego: „Zastosowanie afliberceptu (produkt leczniczy ZALTRAP®) w skojarzeniu z irynotekaniem/5-fluorouracylem/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 w pierwszym rzucie leczenia schematu zawierającego oksaliplatynę. (ICD-10 C 18 – C 20)“.

Wprowadzenie w Polsce refundacji produktu aflibercept (Zaltrap®) w ramach w/w programu lekowego udostępni skuteczne leczenie dla ściśle określonej grupy pacjentów, z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, którzy odniosą z terapii największe korzyści.

Poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji do oraz wykluczenia z wnioskowanego Programu.

Kryteria kwalifikacji

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kryteria wyłączenia pacjentów z leczenia afliberceptem

[Redacted text block]

Opis ocenianej interwencji

Aflibercept, znany także jako VEGF TRAP w literaturze naukowej, jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym składającym się z części wiążących VEGF z zewnątrzkomórkowych domen ludzkiego receptora VEGF 1 i 2 powiązanego z fragmentem Fc ludzkiej IgG1. Aflibercept wytwarzany jest metodą rekombinacji DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w liniach komórkowych K-1 z komórek jajnika chomika chińskiego. Aflibercept jest dimerem glikoproteinowym o masie cząsteczkowej części białkowej wynoszącej 97 kilodaltonów (kDa) i zawiera grupę glikozylową stanowiącą dodatkowo 15% całkowitej masy cząsteczkowej, co daje całkowitą masę cząsteczkową wynoszącą 115 kDa.

Aflibercept działa jako rozpuszczalny fałszywy receptor wiążący się z VEGF-A, przy czym cechuje się

większym powinowactwem niż natywne receptory oraz związane ligandy PIGF i VEGF-B.

Poprzez działanie jako pułapka ligandów, aflibercept zapobiega wiązaniu endogennych ligandów do ich pokrewnych receptorów i dzięki temu blokuje sygnalizację poprzez receptory.

Aflibercept blokuje aktywację receptorów VEGF i proliferację komórek śródbłonka, hamując wzrost nowych naczyń krwionośnych dostarczających guzowi tlen i składniki odżywcze.

Produkt leczniczy Zaltrap należy stosować pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Zalecana dawka produktu leczniczego Zaltrap, podawanego w infuzji dożylną przez 1 godzinę wynosi 4 mg/kg masy ciała, po czym stosuje się schemat FOLFIRI. Powyższy sposób podawania uważa się za jeden cykl leczenia.

W skład schematu FOLFIRI wchodzi podanie irynotekanu w dawce 180 mg/m² pc. w infuzji dożylną przez 90 minut i równocześnie kwasu folinowego (roztwór racemiczny) w dawce 400 mg/m² pc. w infuzji dożylną przez 2 godziny w dniu 1. przy użyciu wenflonu dożylnego typu Y, po czym podaje się 5-fluorouracyl (5-FU) w dawce 400 mg/m² pc. w bolusie dożylnym, a następnie 5-FU w dawce 2400 mg/m² pc. w ciągłej infuzji dożylną przez 46 godzin.

Cykl leczenia powtarza się co 2 tygodnie.

Leczenie produktem leczniczym Zaltrap należy kontynuować do stwierdzenia progresji choroby lub do momentu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

W chwili obecnej żaden preparat afliberceptu nie jest w warunkach polskich refundowany ze środków publicznych w leczeniu raka jelita grubego (MZ 25/10/2013).

Populacja docelowa i dobór komparatorów

Zgodnie z zapisami programu lekowego oraz kryteriami włączenia oraz wykluczenia

[redacted], aflibercept stosowany ma być u pacjentów z przerzutową postacią raka jelita grubego i odbytnicy (IV stadium zaawansowania klinicznego), po wcześniejszym stosowaniu schematów chemioterapii obejmujących oksaliplatinę (w I linii leczenia choroby zaawansowanej). **Oznacza to, że aflibercept stosowany może być w drugiej linii leczenia, w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie FOLFIRI** [redacted]

Zgodnie z wytycznymi Polskiej Unii Onkologii w leczeniu systemowym przerzutowego raka jelita grubego zalecana jest terapia sekwencyjna, obejmująca co najmniej 2 linie leczenia. Oznacza to zastosowanie programu z irynotekaniem w I linii, a z oksaliplatiną w II linii, lub odwrotnie (standardowy sposób postępowania). Oksaliplatinę należy zawsze kojarzyć z fluoropirymidyną, jest dopuszczalne natomiast zastosowanie irynotekanu w monoterapii w II linii. W przypadku chorych w gorszym stanie sprawności lub z przeciwwskazaniami do zastosowania irynotekanu lub oksaliplatinę można rozważyć fluoropirymidynę z folianem lub kapecytabinę w monoterapii (PUO 2013).

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Liczebność populacji docelowej

Populacja docelowa dla analizy ekonomicznej oraz klinicznej zdefiniowana została jako grupa chorych na raka jelita grubego z przerzutami odległymi, u których doszło do progresji choroby pomimo wcześniejszego zastosowania chemioterapii obejmującej oksaliplatinę w I linii leczenia.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dobór punktów końcowych

Rak jelita grubego z przerzutami do narządów odległych stanowi postępującą chorobę, skracającą czas przeżycia chorych przy jednoczesnym zmniejszeniu komfortu życia. Zgodnie z wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (AOTM 4/01/2010) ocenie poddane powinny być istotne klinicznie punkty końcowe.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, za **pierwszorzędowe punkty końcowe** zasadnym wydaje się przyjęcie [Redacted text]

[Redacted text block]

Dodatkowo należy ocenić [Redacted text]

[Redacted text block]

W analizie bezpieczeństwa należy ocenić **ryzyko występowania poszczególnych działań niepożądanych**, w tym szczególnie związanych z zastosowaniem inhibitorów angiogenezy, jak nadciśnienie tętnicze, powikłania krwotoczne, tętnicza lub żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, perforacje układu pokarmowego, a także działań niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia oraz zgonów związanych z leczeniem.

W analizie ekonomicznej zastosować należy jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *quality adjusted life*

years), które są rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTM 4/01/2010).

Zakres analiz

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku Zaltrap® (aflibercept) w leczeniu chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami oraz progresją choroby po wcześniejszej chemioterapii obejmującej oksaliplatinę, która zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 4/01/2010), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych, badań obserwacyjnych oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. population)** – dorośli chorzy z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, w przypadku oporności lub progresji choroby po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatinę;
- **Interwencja (I, z ang. intervention)** – aflibercept stosowany w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI;

- **Komparatory (C, z ang. comparison)** –

- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. outcome)**

Porównawcza analiza efektywności klinicznej powinna zostać oparta na wiarygodnych próbach klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną. W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje wskazane jest przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator.

Pełna ocena bezpieczeństwa oraz efektywności praktycznej wymaga objęcia przeglądem systematycznym także badań bez randomizacji, w tym badań pragmatycznych i rejestrów chorych. Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Zaltrap® należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). Zaleca się rozważanie zyskanych lata życia (LYG) jako dodatkowej miary efektu. W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Me-

dycznych, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywności horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia zaawansowanego raka jelita grubego ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTM 04/01/2010). W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianymi komparatorami należy rozważyć przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Zaltrap® w ramach programu zdrowotnego (lekowego), analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania afiberceptu we wskazaniu leczenia mCRC oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym. W celu porównania metodyki i wyników przeprowadzonej analizy z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu, należy wykonać przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dla afiberceptu we wskazaniu leczenia raka jelita grubego

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać aktualne polskie Wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, przygotowane przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTM 04/01/2010) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej

ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012).

Zgodnie z celem raportu, jakim jest ocena zasadności refundacji preparatu Zaltrap® w ramach programu lekowego, analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) zakładający brak dostępności leczenia afiberceptem jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu Zaltrap® w wykazie leków refundowanych stosowanych w programie lekowym.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do programu lekowego z zastosowaniem leku Zaltrap® (afibercept). W celu oszacowania przyszłej pozycji rynkowej wnioskowanej technologii zalecane jest przeprowadzenie ankiety wśród polskich ekspertów z zakresu onkologii klinicznej.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia zaawansowanego raka jelita grubego w Polsce, opierając się na dostępnych danych z badań rynku, rejestrów i/lub danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych w ramach przeprowadzonej ankiety.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTM 04/01/2010) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od początku najbliższego roku kalendarzowego (2014 r.). Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika publicznego

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

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

Wykaz skrótów

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ATE	tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (z ang. <i>arterial thromboembolic events</i>)
CAPOX	schemat chemioterapii zawierający kapecytabinę oraz oksaliplatynę
CEA	antygen karcynoembrionalny (z ang. <i>carcinogenic embryonic antygen</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>cost-minimalization analysis</i>)
CRC	rak jelita grubego (z ang. <i>colorectal cancer</i>)
cTNM	klasyfikacja TNM oparta na ocenie klinicznej (z ang. <i>clinical</i>)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
DVT	zakrzepica żył głębokich (ang., <i>deep vein thrombosis</i>)
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FAP	zespół polipowatości rodzinnej (z ang. <i>familial adenomatous polyposis</i>)
FDA	<i>Food And Drug Administration</i>
FOLFIRI	Schemat chemioterapii zawierający kwas folinowy, fluorouracyl, irynotekan
FOLFOX	Schemat chemioterapii zawierający kwas folinowy, fluorouracyl, oksaliplatynę
FOLFOXIRI	Schemat chemioterapii zawierający kwas folinowy, fluorouracyl, oksaliplatynę, irynotekan
FU	fluorouracyl
GGN	górną granicę normy
HNPCC	zespół Lynch (z ang. <i>hereditary non-polyposis colorectal cancer</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LVFU2	Schemat chemioterapii zawierający leukoworynę oraz fluorouracyl
LYG	zyskane lata życia (z ang. <i>Life-Years Gained</i>)
mCRC	przerzutowy rak jelita grubego (z ang. <i>metastatic colorectal cancer</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
ORR	częstość występowania odpowiedzi obiektywnej (z ang. <i>Overall Response Rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
PFS	czas przeżycia wolny od progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PRES	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (z ang. <i>posterior reversible encephalopathy syndrome</i>)
PRES	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (z ang. <i>posterior reversible encephalopathy syndrome</i>)
pTNM	klasyfikacja TNM oparta na wyniku badania patologicznego (z ang. <i>pathologic</i>)
PUO	Polska Unia Onkologii
QUALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)

RSS	instrument dzielenia ryzyka
TMA	mikroangiopatia zakrzepowa (z ang. <i>thrombotic microangiopathy</i>)
TMA	mikroangiopatia zakrzepowa (z ang. <i>thrombotic microangiopathy</i>)
TME	całkowite wycięcie mezorektum (z ang. <i>total mesorectal excision</i>)
TNM	Klasyfikacja nowotworów według guza, węzłów chłonnych oraz przerzutów (z ang. <i>Tumor, Nodes, Metastases</i>)
TTP	czas do progresji choroby (z ang. <i>Time To Disease Progression</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
VTE	Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (ang. <i>venous thromboembolic events</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

1.1 Cel

Celem niniejszego opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia, w związku oceną zasadności finansowania afliberceptu (preparat Zaltrap®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie FOLFIRI (kwas folinowy, fluorouracyl, irynotekan) u dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, w przypadku oporności lub progresji choroby po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatinę.

1.2 Opis problemu zdrowotnego – rak jelita grubego (ICD10: C18-C20)

1.2.1 Definicja

Zgodnie z definicją przyjętą przez amerykański komitet AJCC (*American Joint Committee on Cancer*), rak jelita grubego to nowotwór złośliwy nabłonka jelita grubego. Jego najczęstszą postacią jest gruczolakorak. Większość przypadków raka rozwija się na podłożu polipów (*PUO 2013*), które pod względem histologicznym zalicza się do 2 typów:

- **Hiperplastyczne** (metaplastyczne) – stanowią 90% polipów, nie osiągają dużych rozmiarów,
- **Gruczolakowate** – wykazują tendencję do przemiany złośliwej, histologicznie:
 - Gruczolaki **cewkowe** – 75% polipów gruczolakowatych, w 5% przypadków zawierają utkanie nowotworu złośliwego;
 - Gruczolaki **kosmkowe** – stanowiące 10% polipów gruczolakowatych, 40% z nich zawiera utkanie raka;
 - Gruczolaki **cewkowo-kosmkowe** – 15% polipów gruczolakowatych, 20% z nich stanowią zmiany złośliwe.

1.2.2 Czynniki etiologiczne

Rozwój raka jelita grubego jest wieloetapowym procesem, do wystąpienia którego prowadzi kumulacja licznych czynników, w szczególności mutacji genetycznych oraz oddziaływań środowiskowych. Wśród stanów przedrakowych, tj. sytuacji klinicznych predysponujących do rozwoju nowotworu złośliwego wymienia się występowanie pojedynczych gruczolaków, zespoły polipowatości rodzinnej oraz nieswoiste zapalenia jelit (*Bartnik 2013*).

1.2.2.1 Czynniki genetyczne

Większość raków jelita grubego (65-85%), tzw. sporadycznych, rozwija się na podłożu gromadzących się mutacji genów supresorowych, np. *APC*, *p53*, które prowadzą do niekontrolowanych podziałów komórek nabłonka, skutkując tworzeniem się gruczolaka (*Bartnik 2013*, *PUO 2013*).

W pozostałych przypadkach rak jelita grubego cechuje występowanie rodzinne. Wśród najczęstszych zespołów genetycznych, w obrazie których dochodzi do rozwoju raka jelita grubego, należy wymienić:

- zespół polipowatości rodzinnej (FAP – z ang. *familial adenomataus polyposis*),
- zespół Lynch (HNPCC – z ang. *hereditary non-polyposis colorectal cancer*),
- zespół Peutz-Jeghersa.

Szczegółowe informacje dotyczące mutacji będących przyczyną najczęstszych zespołów genetycznych prowadzących do rozwoju raka jelita grubego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Zespoły genetyczne prowadzące do rozwoju raka jelita grubego (*PUO 2013*, *Bartnik 2013*).

Nazwa zespołu	Mutacja	Cechy kliniczne
HNPCC	hMLH2 lub hMSH2, hMSH6	80% ryzyko rozwoju raka
FAP	APC, MUTYH	100% ryzyka rozwoju raka
Zespół Peutz-Jeghersa	STK11	40% ryzyka rozwoju raka
Polipowatość młodzieńcza	SMAD4	20-60% ryzyka rozwoju raka

Najwyższe prawdopodobieństwo rozwoju raka jelita grubego, wynoszące 100%, związane jest z obecnością zespołu FAP, gdzie wynosi ono 100% (*Bartnik 2013*).

1.2.2.2 Czynniki środowiskowe

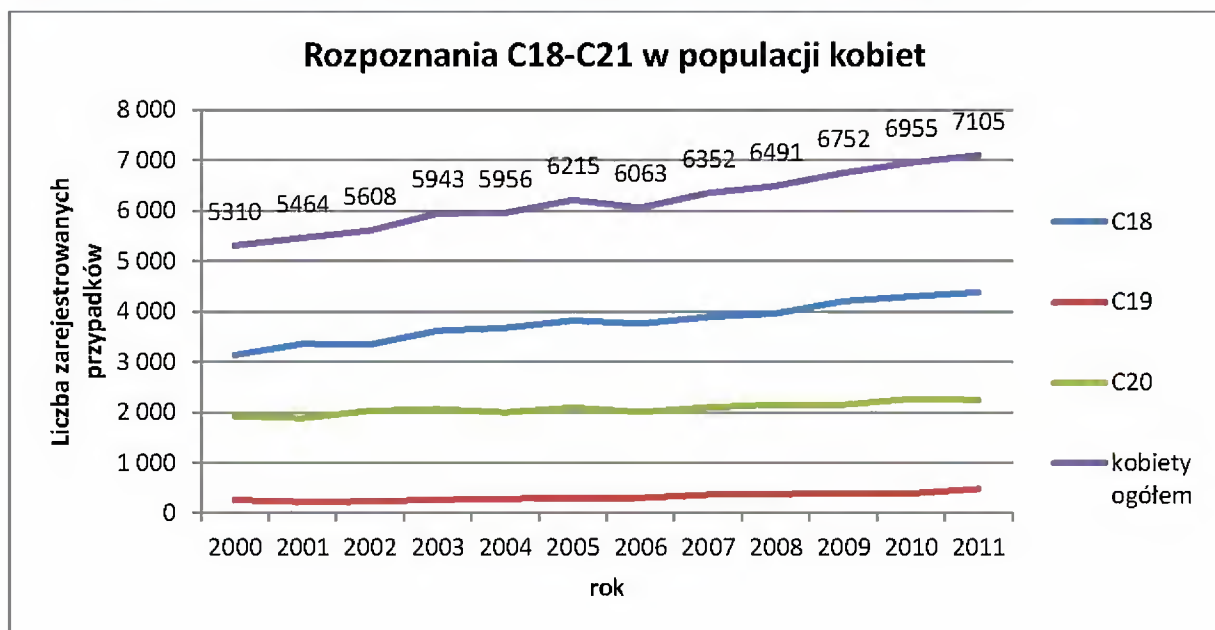
Za najistotniejszy z czynników środowiskowych mających wpływ na rozwój raka jelita grubego uważana jest dieta. Spożywanie nasyconych kwasów tłuszczowych oraz czerwonego mięsa wiąże się ze zwiększoną częstością występowania tego nowotworu.

Odmienne, dieta bogata w warzywa i owoce, jak również długotrwałe przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), zmniejszają prawdopodobieństwa rozwoju raka jelita grubego (*PUO 2013*). Pomimo protekcyjnego działania NLPZ, należy podkreślić, że z uwagi na ryzyko rozwoju działań niepożądanych, wiążące się z długotrwałym ich przyjmowaniem, postępowanie takie nie jest obecnie zalecane (*PUO 2013*).

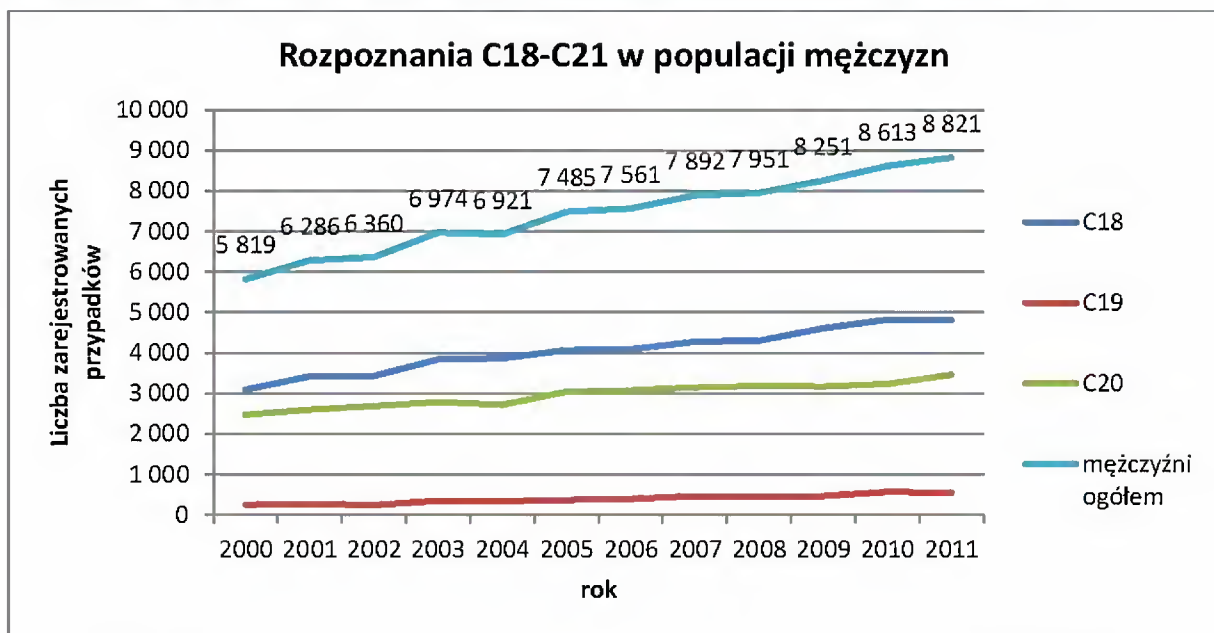
1.2.3 Epidemiologia

Pod względem częstości występowania, rak jelita grubego zajmuje w Polsce 2. miejsce zarówno u kobiet, jak i mężczyzn (PUO 2013). Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2010 roku w Polsce zapadalność na nowotwory złośliwe okrężnicy (kod ICD-10: C18) wyniosła 25,8 przypadków na 100 tys. mężczyzn oraz 21,6 przypadków na 100 tys. kobiet. Z kolei surowe współczynniki zapadalności na nowotwory złośliwe zgięcia esiczo-odbytniczego (kod ICD-10: C19) wyniosły w odpowiednich grupach 3,0 oraz 1,9 przypadków na 100 tys. osób. W trzeciej grupie rozpoznawanych nowotworów, zawierającej nowotwory odbytnicy (kod ICD-10: C20) surowe współczynniki zapadalności wyniosły 17,3 przypadków na 100 tys. osób w grupie mężczyzn oraz 11,4 przypadków na 100 tys. osób wśród kobiet (KRN 2013). Należy zwrócić uwagę na stopniowy przyrost liczby nowo rozpoznawanych przypadków raka jelita grubego. W roku 2000 zgłoszonych zostało 5 819 zachorowań wśród mężczyzn oraz 5 310 wśród kobiet, natomiast w roku 2010 było to już 8 613 nowych zachorowań wśród mężczyzn oraz 6 955 nowych przypadków wśród kobiet (KRN 2013). Szczegółowe dane z lat 2000 – 2010 pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów, osobno dla mężczyzn oraz kobiet, zestawiono na poniższych wykresach.

Wykres 1. Liczba zachorowań na raka jelita grubego w populacji kobiet (KRN 2013).



Wykres 2. Liczba zachorowań na raka jelita grubego w populacji mężczyzn (KRN 2013).



W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w bazach informacji medycznych (z ang. *rapid review*) odnaleziono badanie *Didkawska 2007*, w którym autorzy dokonali prognozy liczby nowych zachorowań na nowotwory jelita grubego na rok 2025. Zgodnie z ich przewidywaniami, w roku 2025 można spodziewać się około 15 500 nowych zachorowań wśród mężczyzn oraz 9 100 przypadków wśród kobiet. Podobne wzrostowe tendencje spodziewane są w zakresie zgonów, w cytowanym badaniu szacowana liczba osób umierających z powodu nowotworu jelita grubego wynosi około 10 000 przypadków wśród mężczyzn oraz 6 400 wśród kobiet, co oznacza dwukrotny wzrost dla populacji męskiej oraz o blisko 1/3 wśród kobiet (*Didkawska 2007*).

Podobnego oszacowania dokonali autorzy badania *Wajtyś 2012*. Zgodnie z analizami przedstawionymi na podstawie danych pochodzących z lat 2006-2009, wskazując na przewidywany wzrost liczby zachorowań na raka jelita grubego w roku 2019 do poziomu 11 836 (95% CI: 11 409; 12 262) przypadków u mężczyzn oraz do 8 184 (95% CI: 7817; 8550) wśród kobiet, co oznacza przyrost odpowiednio o 49,3% oraz o 25,1% (*Wajtyś 2012*).

Nie odnaleziono danych dotyczących chorobowości spowodowanej rakiem jelita grubego w populacji Polski.

W celu określenia wskaźników epidemiologicznych odnośnie populacji, w której istnieją wskazania do zastosowania afliberceptu (Zaltrap®), tj. u chorych z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, u których doszło do oporności lub progresji choroby po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatynę, przeprowadzono wyszukiwanie w obrębie baz informacji medycznych Medline

przez PubMed oraz Embase. Zastosowana strategia wyszukiwania zaprezentowana została w tabelach poniżej.

Tabela 2. Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	[REDACTED]
2	[REDACTED]
3	[REDACTED]
4	[REDACTED]

Tabela 3. Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych w bazie EmBase.

Nr	Kwerendy
1	[REDACTED]
2	[REDACTED]
3	[REDACTED]
4	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.2.4 Rokowanie

Analiza 5-letnich przeżyć pacjentów z rozpoznaniem nowotworów jelita grubego wykonana na bazie 35 000 przypadków zachorowań (blisko 18,5 tys. mężczyzn oraz 16 tys. kobiet), odnaleziona została w publikacji *Wojciechowska 2010*. W warunkach polskich średnie 5-letnie przeżycie kobiet i mężczyzn było podobne i wyniosło odpowiednio 44,1% i 43,3% (*Wojciechowska 2010*). Biorąc pod uwagę zróżnicowanie regionalne, najniższe współczynniki odnotowano w województwach łódzkim, lubelskim i podlaskim (odpowiednio 34,8%, 36,9%, 37,3%), natomiast najwyższe w województwach mazowieckim oraz warmińsko-mazurskim (odpowiednio 48,7% oraz 48,2%).

Z kolei dane pochodzące z międzynarodowego europejskiego badania *EUROCARE-4*, przedstawione przez autorów publikacji *Sant 2009*, wskazują na średnie 5-letnie przeżycia pacjentów z rozpozna-

niem raka jelita grubego na poziomie 38,9% (95% CI: 36,2; 41,9) przy średniej europejskiej 53,2% (95% CI: 52,7; 53,6).

1.2.5 Objawy

Wczesne stadia raka jelita grubego pozostają nieme klinicznie. Ich wystąpienie związane jest z lokalizacją oraz stanem zaawansowania klinicznego choroby. Zestawienie objawów guza prawej oraz lewej połowy okrężnicy zaprezentowano w postaci tabeli poniżej (PUO 2013).

Tabela 4. Symptomatologia raka jelita grubego (PUO 2013).

Objawy	Lewa połowa okrężnicy	Prawa połowa okrężnicy	Łącznie
krwawienia utajone	76%	76%	76%
bóle brzucha	57%	60%	59%
zmiana rytmu wypróżnień	60%	37%	56%
krwawienie jawne	66%	14%	52%
utrata masy ciała	35%	42%	36%
niedokrwistość	25%	74%	34%
wyczuwalny guz	8%	32%	14%
wzdęcie brzucha	12%	16%	13%
brak łaknienia	8%	26%	11%
gorączka	10%	12%	11%
niedrożność	7%	5%	6%

Warto zwrócić uwagę na fakt, iż guzy lewej połowy okrężnicy w większym odsetku powodują zmianę rytmu wypróżnień oraz krwawienia jawne, podczas gdy rak prawej połowy okrężnicy częściej powoduje niedokrwistość oraz rozpoznawany jest jako guz badany przez powłoki (PUO 2013).

Biorąc pod uwagę lokalizację guza, większość raków rozwija się w okolicy odbytnicy i esicy (odpowiednio 30-50% oraz 15-20%), w pozostałych odcinkach jelita grubego, tj. zstępnicy, poprzecznicy oraz wstępnicy z kątnicą, rak lokalizuje się łącznie w 30% przypadków (Herman 2011b).

1.2.6 Diagnostyka oraz rozpoznawanie

1.2.6.1 Endoskopia

Endoskopia dolnego odcinka przewodu pokarmowego (rektoskopia, sigmoidoskopia, kolonoskopia) stanowi główną metodę diagnostyczną, umożliwiającą zarówno wykrycie guza, pobranie wycinków ze

zmiany, jak również usunięcie stwierdzonego polipa. W tym ostatnim przypadku, endoscopia spełnia rolę leczniczą (*Bartnik 2013, PUO 2013*).

1.2.6.2 *Badania laboratoryjne*

W diagnostyce laboratoryjnej raka jelita grubego istotną rolę odgrywają testy na krew utajoną w kale, badania morfologii krwi obwodowej oraz oznaczenia markerów nowotworowych (*Bartnik 2013*).

W morfologii krwi obwodowej często stwierdzana jest niedokrwistość niedobarwliwa, związana z przewlekłymi krwawieniami z guza do światła przewodu pokarmowego. Taka sytuacja częściej stwierdzana jest w przypadku raka prawej połowy okrężnicy, który stosunkowo późno daje objawy niedrożności (*Bartnik 2013*).

Oznaczenia markerów nowotworowych takich jak antygen karcynoembrionalny (CEA) odgrywa istotną rolę w monitorowaniu wznowy choroby po zastosowanym leczeniu, jednak z uwagi na niską swoistość oraz niewystarczającą czułość (10-15% pacjentów w momencie rozpoznania ma wynik prawidłowy), nie jest wykorzystywany w skryningu (*Reguła 2011, PUO 2013*).

1.2.6.3 *Badanie histopatologiczne*

Badanie histopatologiczne wycinka, a następnie całości usuniętego guza stanowi podstawę do postawienia rozpoznania, jak również jest istotnym czynnikiem pozwalających na ocenę stopnia zaawansowania klinicznego oraz dalszego postępowania (*Bartnik 2013*).

1.2.6.4 *Ocena stopnia zaawansowania*

Ocena stopnia zaawansowania klinicznego choroby razem ze stanem ogólnym stanowią podstawowe czynniki warunkujące wybór postępowania terapeutycznego u danego chorego (*Bartnik 2013, Herman 2011a*). Zgodnie z zaleceniami *NCCN (National Comprehensive Cancer Network)* jako podstawową skalę oceny klinicznej oraz patologicznej uznaje się klasyfikację TNM, która podobnie jak w przypadku innych nowotworów opiera się na ocenie wielkości guza pierwotnego, jego miejscowego zaawansowania (cecha T), ocenie stanu regionalnych węzłów chłonnych (cech N) oraz obecności lub braku przerzutów odległych (cecha M). Wyróżnia się klasyfikację cTNM, opartą o ocenę kliniczną oraz pTNM, w której wykorzystywane są wyniki badania histopatologicznego (*Herman 2011a, NCCN 1.2014*).

Tabela 5. Klasyfikacja TNM guzów jelita grubego i odbytnicy wg AJCC (Herman 2011a).

Stopień zaawansowania	Definicja
Cecha T (z ang. <i>tumour</i>)	
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się guza pierwotnego
Tis	Rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>) śródnabłonkowy lub naciekanie blaszki właściwej
T1	Guz nacieka warstwę podśluzową
T2	Guz nacieka błonę mięśniową
T3	Guz przekracza błonę mięśniową, naciekając tkanki okołookrężnicze (okołodbytnicze)
T4a	Guz nacieka otrzewną trzewną
T4b	Guz bezpośrednio nacieka inne narządy lub struktury albo do nich przylega
Cecha N (z ang. <i>nodes</i>)	
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w 1-3 regionalnych węzłach chłonnych
N1a	Przerzuty w 1 regionalnym węźle chłonnym
N1b	Przerzuty w 2-3 regionalnych węzłach chłonnych
N1c	Depozyty nowotworowe (z ang. <i>Tumor deposits</i>) w tkance podsurowiczej, krezce albo niepokrytych otrzewną tkankach okołookrężniczych lub okołodbytniczych, bez przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N2	Przerzuty w ≥ 4 regionalnych węzłach chłonnych
N2a	Przerzuty w 4-6 regionalnych węzłach chłonnych
N2b	Przerzuty w ≥ 7 regionalnych węzłach chłonnych
Cecha M (z ang. <i>metastases</i>)	
M0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
M1	Przerzuty odległe
M1a	Przerzuty ograniczone do jednego narządu lub miejsca (np. wątroba, płuco, jajnik, pozaregionalny węzeł chłonny)
M1b	Przerzuty w ≥ 2 narządach bądź miejscach lub w otrzewnej

Tis oznacza komórki raka nieprzekraczające błony podstawnej nabłonka gruczołowego (rak śródnabłonkowy) lub ograniczone do blaszki właściwej błony śluzowej (rak śródśluzówkowy), nieprzekraczające blaszki mięśniowej błony śluzowej i nienaciekające warstwy podśluzowej.

Inną metodą oceny stopnia zaawansowania klinicznego jest skala opracowana przez Astler i Collera w modyfikacji Dukes'a, która wiąże stopień zaawansowania klinicznego z przeżyciem 5-letnim cho-

rych. Szczegółowe informacje dotyczące definicji poszczególnych stadiów zaawansowania klinicznego z odpowiadającymi im wskaźnikami przeżyć 5-letnich zestawiono w tabeli poniżej (*Bartnik 2013*).

Tabela 6. Klasyfikacja zaawansowania guzów jelita grubego i odbytnicy wg Astler-Coller/Dukes oraz 5-letnie przeżycia chorych (*Bartnik 2013*).

Stopień zaawansowania	Klasyfikacja Duke-sa/Astlera i Collera	Klasyfikacja TNM	Opis	Przeżycia 5-letnie
0	ND	Tis, N0, M0	rak ograniczony do błony śluzowej	100%
I	A/A i B1	T1-T2, N0, M0	guz nieprzekraczający błony mięśniowej	85-100%
II	B/B2 i B3	T3-T4, N0, M0	guz przekraczający ścianę jelita	50-80%
III	C/C1, C2 i C3	T1-T4, N1-N2, M0	przerzuty w węzłach chłonnych	30-60%
IV	D	T1-T4, N1-N2, M1	przerzuty odległe	do kilkunastu %

Należy zwrócić uwagę na fakt, że rokowanie co do 5-letniego przeżycia jest tym lepsze, im niższy jest stopień zaawansowania klinicznego choroby, w przypadku pacjentów z rakiem ograniczonym do błony śluzowej wskaźnik 5-letnich przeżyć wynosi 100%. Wystąpienie przerzutów w obrębie lokalnych węzłów chłonnych (cecha N1-N2), niezależnie od wielkości guza kwalifikuje pacjentów do III stopnia zaawansowania klinicznego (*Bartnik 2013*).

1.2.7 Badania przesiewowe

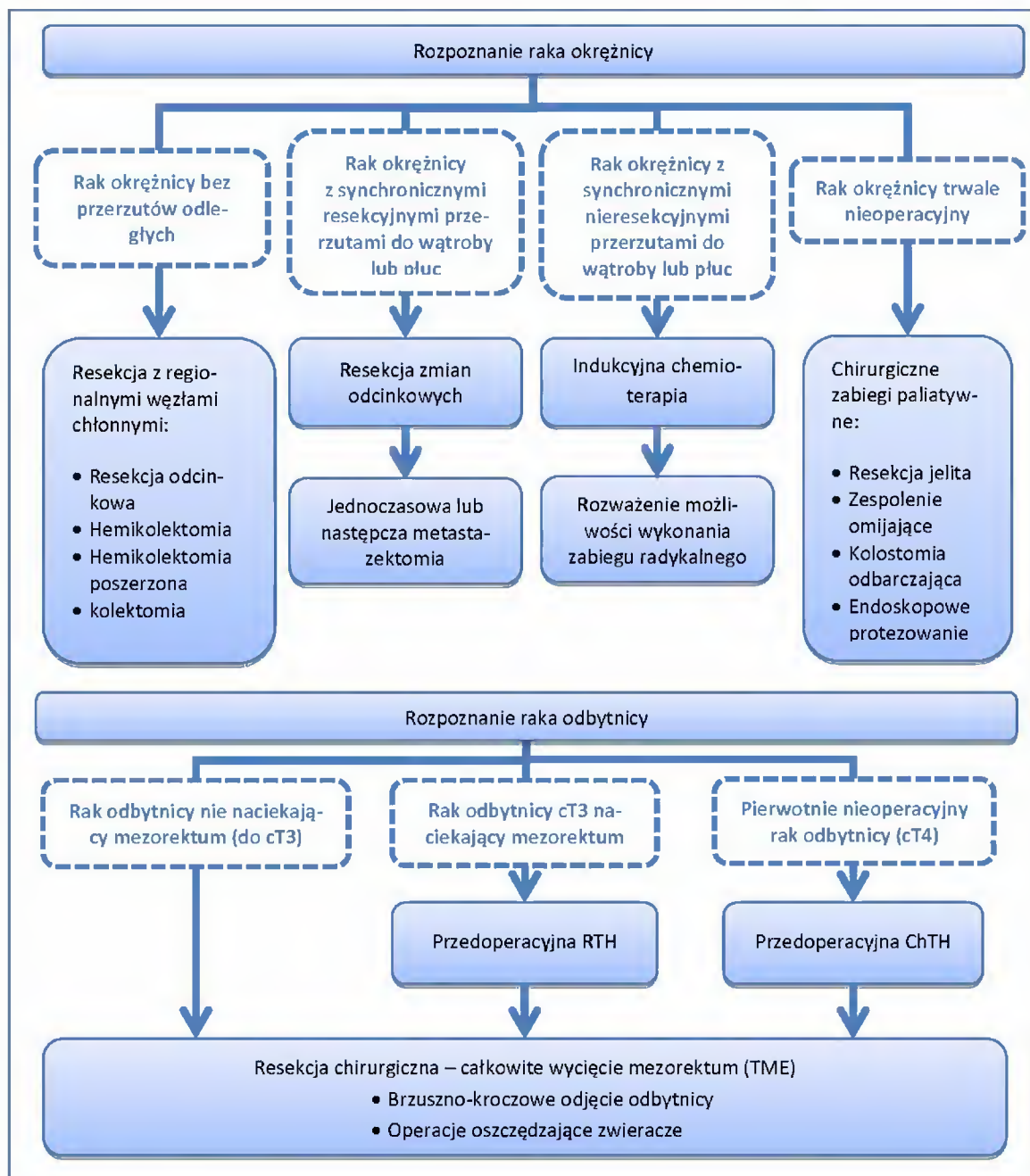
Prowadzenie badań przesiewowych stanowi podstawową metodę profilaktyki pierwotnej oraz wtórnej raka jelita grubego. Ich zasadniczą rolą jest wykrycie i usunięcie głównego czynnika ryzyka rozwoju raka, jakim są gruczolaki jelita grubego. W chwili obecnej badania przesiewowe realizowane są w postaci schematu obejmującego coroczne badania kału na obecność krwi utajonej, wykonywanie sigmoidoskopii co 5 lat oraz kolonoskopii co 10 lat. W przypadku wykrycia zmian polipowatych wskazane jest powtórzenie kolonoskopii po 12 miesiącach.

Badania przesiewowe należy wykonywać u osób po 50 roku życia lub po 40. roku życia w przypadku pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku CRC (jeden krewny z rozpoznaniem \geq 60 r.ż.). Gdy wywiad rodzinny dotyczy 2 lub więcej krewnych, lub gdy nowotwór wykryty został $<$ 60 r.ż., protokół badań przesiewowych należy zacząć realizować na 10 lat wcześniej, niż postawione zostało rozpoznanie (*PUO 2013*).

1.2.8 Leczenie

Zasadniczą metodą leczenia raka jelita grubego jest chirurgiczne usunięcie guza. Należy podkreślić, że chirurgia jest metodą leczenia radykalnego również u niektórych pacjentów z obecnością przerzutów odległych (mCRC – *metastatic Colo-Rectal Cancer*). U pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby stosuje się uzupełniającą chemioterapię, która zwiększa odsetek wyleczeń, a w przypadku pacjentów otrzymujących chemioterapię w leczeniu paliatywnym wydłuża czas przeżycia chorych (PUO 2013).

Wykres 3. Wybór metody leczenia raka okrężnicy oraz odbytnicy (PUO 2013).



ChTh chemioterapia;
RTH radioterapia.

1.2.8.1 Chirurgia

Chirurgiczna resekcja guza stanowi zasadniczy element terapii raka jelita grubego, mający na celu leczenie radykalne. W zależności od lokalizacji guza oraz stopnia zaawansowania klinicznej choroby, wykonywane są zróżnicowane co do rozległości oraz techniki wykonania, operacje chirurgiczne (PUO 2013, Herman 2011b). Szczegółowe wskazania do poszczególnych typów zabiegów oraz zakresy ich wykonania pochodzące z zaleceń Polskiej Unii Onkologii zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Zakresy operacji oraz wskazania do ich wykonania (PUO 2013).

Zakres zabiegu	Wskazanie
wycięcie prawej połowy okrężnicy (hemikolektomia prawostronna)	<ul style="list-style-type: none">guz kątnicy lub wstępnicy
wycięcie poprzecznicy	<ul style="list-style-type: none">guzy środkowej części poprzecznicy,jeżeli guz zlokalizowany jest bliżej zgięcia wątrobowego, bezpieczniejsza jest hemikolektomia prawostronna,jeżeli w pobliżu zgięcia śledzionowego - hemikolektomia lewostronna
wycięcie lewej połowy okrężnicy (hemikolektomia lewostronna)	<ul style="list-style-type: none">nowotwór zstępnicy lub esicy
wycięcie esicy	<ul style="list-style-type: none">guz esicyjeżeli guz w górnym zakresie esicy wskazana hemikolektomia lewostronna
prawie całkowite wycięcie okrężnicy (subtotalna hemikolektomia)	<ul style="list-style-type: none">synchroniczne nowotwory jelita grubegoraki metachroniczne po wcześniejszej częściowej kolektomiimechaniczna niedrożność okrężnicy z perforacją jelitaFAP, niektórzy pacjenci z HNPCC
poszerzony zabieg operacyjny	<ul style="list-style-type: none">Rak miejscowo zaawansowany, naciekający otaczające tkanki

W przypadku wystąpienia nowotworów synchronicznych (powstających w innych lokalizacjach w tym samym czasie) oraz metachronicznych (nowe ognisko powstające w późniejszym czasie), wskazane jest wykonanie subtotalnej hemikolektomii (PUO 2013).

Operacje mało inwazyjne, wykonywane metodą laparoskopową, wiążą się z lepszym efektem estetycznym, krótszą hospitalizacją, ale jednocześnie są bardziej kosztowne. Warto zauważyć, że 5-letnie przeżycia pacjentów poddawanych takiemu leczeniu są porównywalne do wyników metod klasycznych (PUO 2013).

1.2.8.2 Chemioterapia

Leczenie uzupełniające wskazane jest u każdego pacjenta, u którego stwierdzono cechę N1 lub N2 (obecność przerzutów w lokalnych węzłach chłonnych, III stopień zaawansowania klinicznego). Zastosowanie chemioterapii u chorych z II stopniem zaawansowania choroby (T3-4, N0), stanowi przedmiot kontrowersji, leczenie takie można rozważyć u pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka wystąpienia wznowy (*PUO 2013*):

- Cecha T4a;
- Duży stopień złośliwości histologicznej;
- Mała liczba usuniętych węzłów chłonnych (<12);
- Perforacja;
- Zabieg wykonywany w trybie pilnym;
- Naciekanie naczyń.

1.2.8.2.1 Leczenie uzupełniające III stopnia zaawansowania klinicznego

Lekiem o podstawowym znaczeniu w większości schematów chemioterapii wykorzystywanym w leczeniu adjuwantowym (uzupełniającym) raka jelita grubego jest fluorouracyl (FU). Jego zastosowanie może zmniejszać względne ryzyko wznowy o 45% a prawdopodobieństwo zgonu o 33% (*PUO 2013*).

Podobną do FU skutecznością cechują się schematy opierające się na podawaniu kapecytabiny. Skuteczność chemioterapii uzupełniającej zwiększa się w przypadku dołączenia do schematu oksaliplatinę (np. CAPOX), wiąże się to jednak ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych. (*PUO 2013*).

1.2.8.2.2 Leczenie systemowe IV stopnia zaawansowania klinicznego

IV stopień zaawansowania klinicznego oznacza obecność przerzutów odległych, tzn. zlokalizowanych w takich narządach jak wątroba lub płuca (*Herman 2011b, Bartnik 2013*). U pacjentów w dobrym stanie ogólnym preferowaną formą leczenia I linii są schematy zawierające fluoropirydynę oraz irynotekan (np. FOLFIRI) lub oksaliplatinę (np. FOLFOX). Dobór odpowiednich leków uwarunkowany jest obecnością przeciwwskazań do stosowania irynotekanu lub oksaliplatinę (*PUO 2013*).

Zgodnie z zaleceniami Polskiej Unii Onkologii (*PUO 2013*), w IV stopniu zaawansowania klinicznego raka jelita grubego zastosowanie znajdują zarówno bewacyzumab – antagonistą VEGF, jak również antagoniści EGFR – cetuksymab i panitumumab, tzw. pułapka dla VEGF – aflibercept oraz inhibitor wielokinazowy regorafenib. W przypadku inhibitorów EGFR przed ich włączeniem konieczne jest potwierdzenie prawidłowej funkcji genu *KRAS* oraz dodatkowo obecności co najmniej 1% komórek wy-

kazujących ekspresję EGFR, pozostałe wymienione leki nie wymagają oznaczenia tych parametrów (PUO 2013).

W I linii leczenia choroby zaawansowanej zastosowanie bewacyzumabu jest przedmiotem wielu kontrowersji, wyniki dotyczące skuteczności leku w tej linii leczenia są niejednoznaczne, przy doniesieniach o występowaniu istotnych objawów niepożądanych (Potemski 2011, PUO 2013). Podobnie w przypadku cetuksymabu stosowanego w I linii leczenia, brak jednoznacznych informacji o skuteczności takiej terapii. Odmiennie, panitumumab dołączony do chemioterapii w schemacie FOLFOX wydłużał nieznacznie czas wolny od progresji, pozostając bez wpływu na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (PUO 2013).

W II linii leczenia choroby zaawansowanej dodanie bewacyzumabu do schematu FOLFOX-4 u chorych po leczeniu fluoropirymidyną oraz irynotekaniem wydłużało czas przeżycia całkowitego. Zdaniem ekspertów Polskiej Unii Onkologii brak jest danych wskazujących na wydłużenie czasu przeżycia pacjentów panitumumabem ze schematem FOLFIRI oraz cetuksymabem z irynotekaniem (PUO 2013). Aflibercept w połączeniu ze schematem FOLFIRI wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w porównaniu do klasycznej chemioterapii (PUO 2013).

Cetuksymab stosowany w monoterapii **w III linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego z obecnością przerzutów odległych** w porównaniu z leczeniem objawowym może zmniejszać prawdopodobieństwo zgonu u chorych po wcześniejszym leczeniu fluoropirymidyną, irynotekaniem i oksaliplatiną (Potemski 2011, PUO 2013). Skuteczność panitumumabu w odniesieniu do wydłużenia czasu przeżycia nie została potwierdzona. Z kolei monoterapia regorafenibem u pacjentów po wcześniejszym leczeniu wszystkimi dostępnymi lekami nieznacznie wydłuża przeżycia całkowite w porównaniu do leczenia objawowego (PUO 2013).

Dawkowanie leków molekularnych stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Leki ukierunkowane molekularnie w II oraz III linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (PUO 2013).

Schemat	Lek	Dawka	Częstość stosowania
2. linia leczenia choroby zaawansowanej			
bewacyzumab z FOLFOX-4	bewacyzumab FOLFOX-4	10 mg/kg wlew i.v. przez 30-90 min. Dawki leków typowe	co 14 dni

Schemat	Lek	Dawka	Częstość stosowania
3. linia leczenia choroby zaawansowanej			
cetuksymab	cetuksymab	pierwsze podanie 400 mg/m ² wlew i.v. przez 2h, a następnie 250 mg/m ² wlew i.v. przez 1 h	co 7 dni
panitumumab	panitumumab	6 mg/kg wlew i.v. przez 1 h	co 14 dni

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż bewacyzumab jest dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, pod warunkiem niestosowania wcześniejszej terapii z wykorzystaniem oksaliplatinę. Panitumumab i cetuksymab dostępne są bezpłatnie w ramach programu lekowego w 3. linii leczenia.

Podsumowanie poszczególnych schematów chemioterapii stosowanych w leczeniu różnych stopni zaawansowania raka jelita grubego, pochodzące z zaleceń Polskiej Unii Onkologii, zestawiono w tabeli poniżej (*Patemski 2011, PUO 2013*).

Tabela 9. Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu raka jelita grubego (*Patemski 2011, PUO 2013*).

Schemat	Lek	Dawka	Częstość stosowania
LVFU2	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie i.v. przez 2 h dzień 1. i 2.	co 14 dni
	fluorouracyl	400 mg/m ² i.v. dzień 1. i 2.	
Kapecytabina	fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie i.v. przez 22 h, dzień 1. i 2.	co 21 dni
	kapecytabina	1250 mg/m ² p.o. 2 × dziennie, dzień 1.-14.	
FOLFOX-4	oksaliplatinę	85 mg/m ² we wlewie i.v. przez 2h jednocześnie z folinianem, dzień 1	co 14 dni
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie i.v. przez 2 h dzień 1. i 2.	
	fluorouracyl	400 mg/m ² i.v. dzień 1. i 2.	
FOLFOXIRI	fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie i.v. przez 22 h, dzień 1. i 2.	co 14 dni
	Irynotekan	150 mg/m ² we wlewie i.v. przez 30 min.	
	oksaliplatinę	65 mg/m ² we wlewie i.v. przez 2h jednocześnie z folinianem, dzień 2.	
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie i.v. przez 2 h dzień 2. i 3.	

Schemat	Lek	Dawka	Częstość stosowania
FOLFIRI	fluorouracyl	400 mg/m ² i.v. dzień 2. i 3.	co 14 dni
	fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie i.v. przez 22 h, dzień 2. i 3.	
	fluorouracyl	400 mg/m ² i.v. dzień 1. i 2.	
	fluorouracyl	600 mg/m ² we wlewie i.v. przez 22 h, dzień 1. i 2.	
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej*	200 mg/m ² we wlewie i.v. przez 2 h dzień 1. i 2.	
CAPOX	irynotekan	180 mg/m ² we wlewie i.v. przez 30-90 min., dzień 1.	co 21 dni
	kapecytabina	850-1000 mg/m ² p.o. 2 × dziennie, dzień 1.-14.	
	oksaliplatyna	130 mg/m ² i.v., dzień 1.	
Monoterapia irynotekaniem	irynotekan	350 mg/m ² i.v. dzień 1.	co 21 dni

* lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce.

1.2.8.3 Leczenie neoadjuwantowe

U pacjentów z rozpoznaniem raka odbytnicy, po tomografii komputerowej oraz badaniu przy pomocy rezonansu magnetycznego, w przypadku guzów położonych na wysokości lub poniżej załamka otrzewnej (ok. 10-12 cm od brzegu odbytu), można zastosować leczenie przedoperacyjne. Chorzy w stadiach T1-2N0 kierowani są do pierwotnego leczenia chirurgicznego, natomiast w przypadku wyższych stadiów zaawansowania miejscowego (T3-T4) lub obecności przerzutów w obrębie węzłów chłonnych (cecha N1-2), pacjent powinien otrzymać chemio- lub chemio-radioterapię przedoperacyjną (Potemski 2011).

1.2.8.4 Radioterapia

Radioterapia znajduje zastosowanie głównie w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka odbytnicy. Intensywne napromienianie (2500 cGy w 5 frakcjach po 500 cGy), zmniejsza częstość wznów miejscowych oraz zwiększa odsetki przeżyć 5-letnich (Bartnik 2013).

1.2.8.5 Leczenie paliatywne

W leczeniu paliatywnych stosowane są zarówno metody chirurgiczne (stomie odbarczające, zespolenia omijające niedrożność, resekcje paliatywne), jak również chemioterapia. U pacjentów leczonych wcześniej schematami chemioterapii obejmującymi fluorouracyl chemioterapię paliatywną wdraża się w momencie rozpoznania uogólnienia choroby, niezależnie od obecności objawów klinicznych (Herman 2011b).

1.2.9 Obserwacja po leczeniu

Pacjenci leczeni z powodu raka jelita grubego, po zakończeniu leczenia radykalnego poddawani są ścisłemu nadzorowi onkologicznemu. W kontroli wykonywane są zarówno badania laboratoryjne, takie jak oznaczenia stężeń CEA, jak również szereg badań obrazowych, w szczególności tomografia komputerowa. Szczegółowy schemat badań kontrolnych oraz częstości ich wykonywania zaprezentowano w tabeli poniżej (PUO 2013).

Tabela 10. Zasady prowadzenia badań kontrolnych u chorych po zakończeniu leczenia radykalnego (PUO 2013 wg ESMO).

Procedura	Częstość stosowania
badanie podmiotowe i przedmiotowe, oznaczenie CEA	co 3-6 miesięcy przez 3 lata, i co 6 miesięcy w 4. i 5. roku
tomografia komputerowa brzucha i klatki piersiowej	co 6-12 miesięcy przez 3 lata u chorych z dużym ryzykiem nawrotu
kolonoskopia	w ciągu pierwszego roku, później co 3-6 lat

1.3 Program lekowy leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C 18 – C 20)

W warunkach polskich leczenie zaawansowanego raka jelita grubego realizowane jest w ramach programu lekowego, finansowanego ze środków publicznych, zgodnie z treścią obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. (MZ 25/10/2013). W ramach tego programu, w drugiej linii leczenia (po nieskutecznej chemioterapii z zastosowaniem irynotekanu), możliwe jest włączenie inhibitora angiogenezy – bewacyzumabu.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia oraz wykluczenia chorych do wnioskowanego Programu.

„Zastosowanie afliberceptu (produkt leczniczy ZALTRAP®) w skojarzeniu z irynotekaniem/5-fluorouracylem/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 w pierwszym rzucie leczenia schematu zawierającego oksaliplatynę. (ICD-10 C 18 – C 20).”.

Kryteria kwalifikacji

[Redacted text block containing criteria for qualification]

[Redacted text block]

Określenie czasu trwania leczenia

[Redacted text block]

Kryteria wyłączenia pacjentów z leczenia afliberceptem

[Redacted text block containing exclusion criteria]

1.4 Rekomendacje Konsultanta Krajowego w Chirurgii Onkologicznej leczenia raka okrężnicy i odbytnicy

Na stornach internetowych Konsultanta Krajowego w dziedzinie Chirurgii Onkologicznej opublikowane zostały rekomendacje dotyczące postępowania diagnostycznego i leczniczego raka okrężnicy oraz odbytnicy, datowane na 1 marca 2013 r (*Herman 2011b*).

Zgodnie z cytowanym stanowiskiem Konsultanta Krajowego, w przypadku raka okrężnicy postępowanie zależy od klinicznej oceny zaawansowania (cTNM, z ang. *clinical TNM*):

- W I, II i III stopniu należy wykonać resekcję odcinkową jelita grubego wraz z guzem oraz regionalnym układem chłonnym odpowiedniej części okrężnicy.
 - w III stopniu pTNM należy zastosować pooperacyjną chemioterapię;
 - w II stopniu pTNM przy obecności dodatkowych czynników ryzyka (T4, mniej niż 12 usuniętych węzłów chłonnych, perforacja na guzie, niedrożność) należy także rozważyć zastosowanie uzupełniającego leczenia systemowego.
- W IV stopniu postępowanie i jego kolejność (leczenie objawowe, chemioterapia-chirurgia-chemioterapia, chirurgia-chemioterapia, wyłącznie chemioterapia) należy indywidualizować w zależności od zaawansowania nowotworu i stanu ogólnego chorego.
 - W przypadku obecności przerzutów w wątrobie należy rozważyć możliwość ich wycięcia w sekwencji z przed- lub pooperacyjną chemioterapią.
 - Ablację przerzutów w wątrobie można wykonać w przypadku dyskwalifikacji od wycięcia, o ile ich liczba i wielkość jest ograniczona. Możliwe jest leczenie złożone przerzutów w wątrobie obejmujące anatomiczne i nieanatomiczne resekcje wątroby oraz metody ablacyjne (np. resekcja segmentu II i III oraz ablacja ogniska w segmencie VII).
 - W szczególnych przypadkach można rozważyć resekcję lub ablację pojedynczych ognisk przerzutowych raka jelita grubego w innych narządach (np. w płucu), o ile ognisko pierwotne w jelicie grubym i ewentualne ogniska wtórne (np. w wątrobie) można doszczętnie wyciąć lub poddać skutecznej ablacji.
 - Chorych z obecnością carcinomatosis peritonei (o ile peritoneal carcinomatosis index [PCI] Sugarbakera wynosi <20 pkt, M0) należy kwalifikować do operacji cytoredukcyjnej w połączeniu z chemioterapią dootrzewnową w hipertermii (HIPEC).

Ponadto:

- W zmianach nieresekcyjnych należy rozważyć założenie stomii odbarczającej (ileostomii lub kolostomii) albo wykonanie zespolenia omijającego.
- W niedrożności zabieg może mieć charakter resekcyjny (z zespoleniem i/lub założeniem stomii) lub wyłącznie odbarczający.
- Decyzja o konkretnym postępowaniu zależy od stanu ogólnego chorego oraz od zaawansowania onkologicznego.
- Resekcyjny zabieg laparoskopowy dopuszczalny jest tylko w ośrodkach o odpowiednio dużym doświadczeniu.

W przypadku raka odbytnicy postępowanie zależy od klinicznej oceny zaawansowania (cTNM), zawsze obejmującej ocenę *per rectum* przeprowadzoną przez doświadczonego chirurga/operatora:

- W stopniu I zaleca się oszczędzające leczenie chirurgiczne (wycięcie miejscowe lub resekcję przednią).
- W stopniu II zaleca się wykonanie resekcji przedniej lub resekcji brzuszno-kroczonej/krzyżowej z całkowitym wycięciem mesorectum (TME, z ang. *Total Mesorectal Excision*).
 - W przypadku guza w górnej i środkowej części odbytnicy można wykonać częściowe wycięcie mesorectum, a obwodowy margines wycięcia mesorectum winien wynosić 5 cm. Dla niżej położonych guzów margines niezmiennego jelita winien wynosić nie mniej niż 1 cm.
 - Wskazane jest usunięcie powiększonych, podejrzanych węzłów chłonnych położonych poza obszarem tętnicy odbytniczej górnej, ale rutynowa rozszerzona limfadenektomia miedniczna/zaotrzewnowa nie jest wskazana.
 - Należy dążyć do odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego z założeniem minimalizacji ryzyka wystąpienia zespołu „przedniej resekcji”. W przypadkach niskich zespolień albo obecności innych czynników zwiększonego czynnika nieszczelności zespolenia należy rozważyć założenie protekcyjnej ileostomii.
 - W przypadku znacznego miejscowego zaawansowania raka w II stopniu (T4b, IIC) należy rozważyć przedoperacyjną radioterapię lub radiochemioterapię.
- W stopniu III zaleca się radiochemioterapię lub radioterapię przedoperacyjną z następnym leczeniem chirurgicznym (resekcja przednia lub resekcja brzuszno-kroczonej/krzyżowej na zasadach j.w.) i pooperacyjną chemioterapię.

- W przypadku nacieku ocenionego podczas badania per rectum przeprowadzonego przez doświadczonego chirurga (operatora) jako „nieruchomy” wskazane jest przedoperacyjne długie napromienianie skojarzone z chemioterapią i operacja po 6 tygodniach od zakończenia leczenia. W pozostałych przypadkach właściwa jest samodzielna przedoperacyjna radioterapia (7 dni leczenia, operacja po 2-3 dniach).
- W IV stopniu postępowanie i jego kolejność (leczenie objawowe, chemioterapia-chirurgia-chemioterapia, chirurgia-chemioterapia, wyłącznie chemioterapia) należy indywidualizować w zależności od zaawansowania nowotworu i stanu ogólnego chorego.
 - W przypadku obecności przerzutów w wątrobie należy rozważyć możliwość ich wycięcia w sekwencji z przed- lub pooperacyjną chemioterapią.
 - Ablację przerzutów w wątrobie można wykonać w przypadku dyskwalifikacji od wycięcia, o ile ich liczba i wielkość jest ograniczona.
 - Możliwe jest leczenie złożone przerzutów w wątrobie obejmujące anatomiczne i nieanatomiczne resekcje wątroby oraz metody ablacyjne.
 - W szczególnych przypadkach można rozważyć resekcje lub ablację pojedynczych ognisk przerzutowych raka jelita grubego w innych narządach (np. w płucu), o ile ognisko pierwotne w jelicie grubym i ewentualne ogniska wtórne w wątrobie można doszczętnie wyciąć lub poddać skutecznej ablacji.
 - Chorych z obecnością carcinomatosis peritonei (o ile peritoneal carcinomatosis index [PCI] Sugarbakera wynosi <20 pkt, M0) należy kwalifikować do operacji cytoredukcyjnej w połączeniu z chemioterapią dootrzewnową w hipertermii (HIPEC);

Ponadto:

- W zmianach nieresekcyjnych należy rozważyć założenie stomii odbarczającej (ileostomii lub kolostomii).
- W niedrożności zabieg może mieć charakter resekcyjny (z założeniem stomii np. sposobem Hartmana) lub wyłącznie odbarczający.
- Decyzja o konkretnym postępowaniu zależy od stanu ogólnego chorego oraz zaawansowania onkologicznego.
- Resekcyjny zabieg laparoskopowy dopuszczalny jest tylko w ośrodkach o odpowiednio dużym doświadczeniu.

1.5 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w analizie klinicznej oraz ekonomicznej

W chwili obecnej w warunkach polskich obowiązuje program lekowy leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, do którego kwalifikowani są pacjenci z obecnością przerzutów odległych, bez możliwości wykonania radykalnej metastazektomii, u których chemioterapia pierwszej linii z udziałem fluoropirymidyny oraz irynotekanu była nieskuteczna. Dodatkowym wymogiem stawianym pacjentom kwalifikowanym do w/wymienionego programu jest niestosowanie wcześniejszej terapii z wykorzystaniem oksaliplatinę lub bewacyzumabu (MZ 25/10/2013).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Zaltrap, aflibercept jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z irynotekaniem/5-fluorouracylem/kwasem folinowym (schemat chemioterapii FOLFIRI) u dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami (ang. MCRC, *metastatic colorectal cancer*), w przypadku oporności lub progresji choroby po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatinę (ChPL Zaltrap 2013).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, wydaje się zasadnym zdefiniowanie populacji docelowej dla analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system opieki zdrowotnej jako grupy dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, u których doszło do oporności lub progresji choroby po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatinę w I linii leczenia.

1.6 Opis ocenianej interwencji – Zaltrap (aflibercept)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z czerwca 2013 roku (*ChPL Zaltrap 2013*).

1.6.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Sanofi-Aventis Groupe
54, rue La Boétie 75008 Paris, Francja.

Numer(y) pozwolenia(ń) na dopuszczenie do obrotu: EU/1/12/814/001; EU/1/12/814/002; EU/1/12/814/003.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu /data przedłużenia pozwolenia:
1 lutego 2013 r.

1.6.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe

1.6.3 Kod ATC

L01XX44

1.6.4 Dostępne preparaty

Zaltrap 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji aflibercept

Zaltrap 25 mg/ml jałowy koncentrat aflibercept

1.6.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Mechanizm działania

Naczyniowo-śródbłonkowe czynniki wzrostu A i B (VEGF-A, VEGF-B), oraz łożyskowy czynnik (PIGF) należą do rodziny VEGF czynników naczyniotwórczych, mogących działać jako silne czynniki mitogenne, chemotaktyczne, oraz wpływające na przepuszczalność naczyń krwionośnych na poziomie komórek śródbłonka. VEGF-A działa przez dwie receptorowe kinazy tyrozynowe VEGFR-1 i VEGFR-2, obecne na powierzchni komórek śródbłonka. PIGF i VEGF-B wiążą się tylko z VEGFR-1, który obecny jest też na powierzchni leukocytów. Nadmierna aktywacja tych receptorów przez VEGF-A może skutkować patologicznym namnażaniem nowych naczyń i nadmierną przepuszczalnością naczyń krwionośnych. PIGF związany jest także z patologicznym namnażaniem nowych naczyń krwionośnych i rekrutacją komórek zapalnych przez nowotwór.

Aflibercept, znany także jako VEGF TRAP w literaturze naukowej, jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym składającym się z części wiążących VEGF z zewnątrzkomórkowych domen ludzkiego receptora VEGF 1 i 2 powiązanego z fragmentem Fc ludzkiej IgG1. Aflibercept wytwarzany jest metodą rekombinacji DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w liniach komórkowych K-1 z komórek jajnika chomika chińskiego. Aflibercept jest dimerem glikoproteinowym o masie cząsteczkowej części białkowej wynoszącej 97 kilodaltonów (kDa) i zawiera grupę glikozyłową stanowiącą dodatkowo 15% całkowitej masy cząsteczkowej, co daje całkowitą masę cząsteczkową wynoszącą 115 kDa.

Aflibercept działa jako rozpuszczalny fałszywy receptor wiążący się z VEGF-A, przy czym cechuje się większym powinowactwem niż natywne receptory oraz związane ligandy PlGF i VEGF-B.

Poprzez działanie jako pułapka ligandów, aflibercept zapobiega wiązaniu endogennych ligandów do ich pokrewnych receptorów i dzięki temu blokuje sygnalizację poprzez receptory.

Aflibercept blokuje aktywację receptorów VEGF i proliferację komórek śródbłonna, hamując wzrost nowych naczyń krwionośnych dostarczających guzowi tlen i składniki odżywcze.

Aflibercept wiąże się z ludzkim VEGF-A (stała dysocjacji w stanie równowagi KD wynosi 0,5 pM dla VEGF-A165i 0,36 pM dla VEGF-A121), ludzkim PlGF (KD wynosi 39 pM dla PlGF-2) oraz ludzkim VEGF-B (KD wynosi 1,92 pM) tworząc stabilne obojętne kompleksy bez wykrywalnej aktywności biologicznej.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Podawanie afliberceptu u myszy z wszczepionym guzem ksenogenicznym lub allogenicznym skutkowało zahamowaniem wzrostu różnych typów nowotworu.

Właściwości farmakokinetyczne opisane poniżej opracowano głównie na podstawie analizy danych farmakokinetycznych populacyjnych zebranych w grupie 1507 pacjentów z różnego typu zaawansowanymi nowotworami złośliwymi.

Wchłanianie

W wykorzystujących guzy modelach badań nieklinicznych, czynne biologicznie dawki afliberceptu korelowały z dawkami wymaganymi do wywołania stężeń wolnego afliberceptu w krwi krążącej przewyższającymi stężenia afliberceptu związanego z VEGF. Stężenia afliberceptu związanego z VEGF w krwi krążącej wzrastają wraz z dawką afliberceptu do chwili związania większości dostępnego

VEGF. Dalsze zwiększanie dawki afliberceptu skutkowało zależnym od dawki zwiększeniem stężenia krążącego wolnego afliberceptu, lecz tylko nieznacznie zwiększało stężenie afliberceptu związanego z VEGF. U pacjentów Zaltrap podaje się w dawce dożylniej 4 mg/kg mc. co dwa tygodnie, przy czym istnieje nadmiar krążącego wolnego afliberceptu w porównaniu do afliberceptu związanego z VEGF.

Podczas zachowania zalecanego dawkowania 4 mg/kg mc. co dwa tygodnie, stężenie wolnego afliberceptu zbliżone było do stężenia w stanie równowagi podczas drugiego cyklu leczenia, zasadniczo przy braku kumulacji (wskaźnik kumulacji wynosi 1,2 w stanie równowagi w porównaniu do pierwszego podania).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wolnego afliberceptu w stanie równowagi wynosi około 8 litrów.

Metabolizm

Nie przeprowadzono dotychczas badań metabolizmu afliberceptu, gdyż substancja ta jest białkiem. Uważa się, że aflibercept ulega rozkładowi do małych peptydów i pojedynczych aminokwasów.

Eliminacja

Wolny aflibercept wydalany jest głównie na drodze wiązania z endogennym VEGF z wytworzeniem stabilnego nieczynnego kompleksu. Podobnie jak w przypadku innych dużych białek, zarówno wolny jak i związany aflibercept wydalone są wolniej w wyniku innych mechanizmów biologicznych takich jak katabolizm proteolityczny.

W dawkach większych niż 2 mg/kg mc., klirens wolnego afliberceptu wynosi około 1,0 L/dobę podczas końcowego okresu półtrwania wynoszącego 6 dni.

Białka o dużej masie cząsteczkowej nie są wydalone przez nerki, stąd też uważa się, że wydalanie nerkowe afliberceptu jest minimalne.

Liniowość lub nieliniowość

Zgodnie z grupą docelową, wolny aflibercept wykazuje szybszy(nieliniowy) klirens po podaniu w dawkach poniżej 2 mg/kg mc., co prawdopodobnie wiąże się z wysokim powinowactwem wiązania afliberceptu z endogennym VEGF. Klirens liniowy obserwowany w zakresie dawek 2 do 9 mg/kg mc. prawdopodobnie wynika z niewysycalnych mechanizmów biologicznych eliminacji, takich jak katabolizm białek.

Inne szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie obserwowano oddziaływania wieku na farmakokinetykę wolnego afliberceptu.

Rasa

Nie obserwowano wpływu rasy w analizie populacyjnej.

Płeć

Płeć stanowiła najistotniejszą zmienną w analizie klirensu wolnego afliberceptu i objętości dystrybucji, przy czym klirens jest o 15,5% wyższy, zaś objętość dystrybucji o 20,6% większa u mężczyzn niż u kobiet. Różnice te nie wpływają na ekspozycję na lek związaną z dawkowaniem opartym na masie ciała, i nie są wymagane modyfikacje dawkowania z uwagi na płeć.

Masa ciała

Masa ciała wpływa na klirens wolnego afliberceptu i objętość dystrybucji ze wzrostem o 29% ekspozycji na aflibercept u pacjentów o masie ciała równej lub przekraczającej 100 kg.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono dotąd badań nad produktem leczniczym Zaltrap u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W populacyjnej analizie farmakokinetyki przeprowadzonej na danych uzyskanych w grupie 1507 pacjentów z różnego typu zaawansowanymi nowotworami otrzymującymi produkt leczniczy Zaltrap, otrzymującymi lub nie otrzymującymi równocześnie chemioterapii, 63 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita $> 1,0 \times$ – $1,5 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT) oraz 5 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby

(bilirubina całkowita $> 1,5 \times$ – $3 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT) otrzymywało produkt leczniczy Zaltrap. U tych pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, nie zaobserwowano wpływu na klirens afliberceptu. Nie ma dostępnych danych uzyskanych w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita $> 3 \times$ GGN i dowolna wartość AspAT).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono dotąd badań nad produktem leczniczym Zaltrap u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Przeprowadzono analizę populacyjną farmakokinetyki na danych uzyskanych w gru-

pie 1507 pacjentów z różnego typu zaawansowanymi nowotworami złośliwymi, otrzymującymi produkt leczniczy Zaltrap wraz z chemoterapią lub bez niej. W populacji tej przebadano 549 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CLCR od 50 do 80 ml/min), 96 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CLCR od 30 do 50 ml/min) i 5 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CLCR<30 ml/min). W populacji tej analiza farmakokinetyczna wykazała brak znamienych klinicznie różnic w zakresie klirensu lub ekspozycji układowej (AUC) wolnego afliberceptu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek po dawce 4 mg/kg mc. produktu leczniczego Zaltrap w porównaniu do badanej populacji ogólnej. Nie można wyciągnąć wniosków dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z uwagi na ograniczoną liczbę dostępnych danych. W niewielkiej grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ekspozycja na lek była podobna jak w grupie pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

1.6.6 Wskazania

Zaltrap jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z irynotekaniem/5-fluorouracylem/kwasem folinowym (schemat chemioterapii FOLFIRI) u dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami (ang. MCRC, *metastatic colorectal cancer*), w przypadku oporności lub progresji choroby po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatinę.

1.6.7 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Zaltrap należy stosować pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Zalecana dawka produktu leczniczego Zaltrap, podawanego w infuzji dożylniej przez 1 godzinę wynosi 4 mg/kg masy ciała, po czym stosuje się schemat FOLFIRI. Powyższy sposób podawania uważa się za jeden cykl leczenia.

W skład schematu FOLFIRI wchodzi podanie irynotekanu w dawce 180 mg/m² pc. w infuzji dożylniej przez 90 minut i równocześnie kwasu folinowego (roztwór racemiczny) w dawce 400 mg/m² pc. w infuzji dożylniej przez 2 godziny w dniu 1. przy użyciu wenflonu dożylnego typu Y, po czym podaje się 5-fluorouracyl (5-FU) w dawce 400 mg/m² pc. w bolusie dożylnym, a następnie 5-FU w dawce 2400 mg/m² pc. w ciągłej infuzji dożylniej przez 46 godzin.

Cykl leczenia powtarza się co 2 tygodnie.

Leczenie produktem leczniczym Zaltrap należy kontynuować do stwierdzenia progresji choroby lub do momentu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Modyfikacja dawki

Leczenie produktem leczniczym Zaltrap należy przerwać w następujących przypadkach:

- Ciężki krwotok
- Perforacja przewodu pokarmowego
- Powstanie przetoki
- Nadciśnienie tętnicze niekontrolowane za pomocą leków przeciwnadciśnieniowych lub wystąpienie przełomu nadciśnieniowego lub encefalopatii nadciśnieniowej
- Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (z ang. ATE, *arterial thromboembolic events*)
- Żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe stopnia 4. (w tym zatorowość płucna)
- Zespół nerczycowy lub mikroangiopatia zakrzepowa (z ang. TMA, *thrombotic microangiopathy*)
- Ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym skurcz oskrzeli, duszność, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna)
- Zaburzenia gojenia ran wymagające interwencji lekarskiej
- Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*) (znany także jako zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. RPLS, *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*).

Leczenie produktem leczniczym Zaltrap należy czasowo wstrzymać na przynajmniej 4 tygodnie przed planowymi zabiegami chirurgicznymi.

Sposób opóźnienia leczenia lub modyfikacji dawki według schematu Zaltrap/FOLFIRI zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Opóźnienie leczenia lub modyfikacja dawki według schematu Zaltrap/FOLFIRI.

Objaw	Postępowanie
Neutropenia lub trombocytopenia	Podawanie produktów leczniczych według schematu Zaltrap/FOLFIRI należy odłożyć do momentu, gdy liczba neutrofilów będzie wynosić $\geq 1,5 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi będzie wynosić $\geq 75 \times 10^9/l$.
Gorączka neutropeniczna lub posocznica neutropeniczna	W kolejnych cyklach dawkę irynotekanu należy zmniejszyć o 15-20%. W przypadku nawrotu, należy w kolejnych cyklach dodatkowo zmniejszyć dawkę bolusu i infuzji 5-FU o 20%. W przypadku nawrotu po zmniejszeniu dawek irynotekanu i 5-FU, należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego Zaltrap do 2 mg/kg mc. Należy rozważyć zastosowanie czynnika wzrostu kolonii granulocytów (ang. G-CSF, <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>).

Objaw	Postępowanie
Łagodne do umiarkowanych reakcje nadwrażliwości na produkt leczniczy Zaltrap (w tym zaczerwienienie twarzy, wysypka, pokrzywka i świąd)	Infuzję należy czasowo wstrzymać do czasu ustąpienia reakcji. Można zastosować leczenie kortykosteroidami i (lub) lekami przeciwhistaminowymi zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W kolejnych cyklach należy rozważyć zastosowanie wstępnego leczenia kortykosteroidami i (lub) lekami przeciwhistaminowymi.
Ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym skurcz oskrzeli, duszność, obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne)	Należy przerwać podawanie produktów leczniczych według schematu Zaltrap/FOLFIRI i wdrożyć odpowiednie leczenie.
Nadciśnienie tętnicze	Podawanie produktu leczniczego Zaltrap należy wstrzymać do czasu uzyskania kontroli nadciśnienia tętniczego. W przypadku nawrotu ciężkiego nadciśnienia tętniczego, schemat leczenia należy wstrzymać do czasu uzyskania kontroli, a dawkę leku w kolejnych cyklach zmniejszyć do 2 mg/kg mc.
Białkomocz	Podawanie produktu leczniczego Zaltrap należy wstrzymać, gdy obserwuje się białkomocz ≥ 2 gramy na 24 godziny i przywrócić gdy białkomocz będzie wynosić < 2 gramów na 24 godziny. W przypadku nawrotu, leczenie należy wstrzymać do czasu, gdy białkomocz zmniejszy się do < 2 gramów na 24 godziny, a następnie zmniejszyć dawkę leku do 2 mg/kg mc.
Ciężkie zapalenie jamy ustnej i erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa	Należy zmniejszyć dawkę bolusu 5-FU oraz dawkę podawaną w infuzji o 20%.
Ciężka biegunka	Należy zmniejszyć dawkę irynotekanu o 15-20%. W przypadku nawrotu ciężkiej biegunki w kolejnym cyklu, należy zmniejszyć dawkę bolusu 5-FU i dawkę infuzji także o 20%. W przypadku, gdy ciężka biegunka utrzymuje się po zmniejszeniu obu dawek, należy przerwać podawanie produktów leczniczych w schemacie FOLFIRI. Należy wdrożyć leczenie lekami przeciwbiegunkowymi i nawadnianie w miarę potrzeby.

Aby uzyskać dodatkowe informacje o działaniach toksycznych irynotekanu, 5-FU lub kwasu folinowego, należy zapoznać się z odpowiednimi aktualnymi charakterystykami produktów leczniczych.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

W głównym badaniu klinicznym u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (MCRC), 28,2% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat i < 75 lat, a 5,4% pacjentów było w wieku ≥ 75 lat. U osób w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego Zaltrap.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono dotąd badań nad produktem leczniczym Zaltrap u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Z danych klinicznych wynika, że nie są konieczne zmiany dawki afliberceptu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Brak danych dotyczących stosowania afliberceptu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono dotąd badań nad produktem leczniczym Zaltrap u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Z danych klinicznych wynika, że nie są konieczne zmiany dawki początkowej afliberceptu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, dlatego też w leczeniu tej grupy pacjentów należy zachować ostrożność.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Zaltrap nie ma zastosowania u dzieci i młodzieży we wskazaniu: rak jelita grubego z przerzutami.

Spasób podawania

Produkt leczniczy Zaltrap podaje się wyłącznie w infuzji dożylniej przez 1 godzinę. Z uwagi na hiperosmolalność (1000 mOsmol/kg) koncentratu produktu leczniczego Zaltrap, nie wolno podawać produktu leczniczego Zaltrap w postaci nierozcieńzonego koncentratu jako pojedynczej dawki ani w bolusie dożylnym. Produktu leczniczego Zaltrap nie wolno wstrzykiwać do ciała szklistego.

Każda fiolka koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego (pojedyncza dawka) zastosowania.

Rozcieńczone roztwory produktu leczniczego Zaltrap należy podawać przy użyciu zestawów do infuzji zawierających filtr polietersulfonowy o wielkości porów 0,2 mikrona.

Zestawy do infuzji powinny być wykonane z jednego z następujących materiałów:

- Polichlorek winylu (PVC) zawierający ftalan bis(2-etyloheksylu) (DEHP)

- PVC wolny od DEHP, zawierający trioktylotrimellitat (TOTM)
- polipropylen
- polietylen pokryty PVC
- poliuretan

Nie wolno używać filtrów wykonanych z polifluorku winylidenu (PVDF) lub nylonu.

1.6.8 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na aflibercept lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Podawanie do oka i (lub) do ciała szklistego z uwagi na właściwości hiperosmotyczne produktu leczniczego Zaltrap.

Aby uzyskać dodatkowe informacje o przeciwwskazaniach dotyczących stosowania składowych schematu FOLFIRI (irynotekanu, 5-FU i kwasu folinowego) należy zapoznać się z odpowiednimi aktualnymi charakterystykami produktu leczniczego.

1.6.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Krwotoki

U pacjentów leczonych afliberceptem obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia krwawień, w tym ciężkich i niekiedy śmiertelnych zdarzeń krwotocznych.

Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów krwawienia z przewodu pokarmowego i innych ciężkich krwawień. Afliberceptu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi krwawieniami.

U pacjentów leczonych produktami leczniczymi podawanymi w schemacie Zaltrap/FOLFIRI obserwowano małopłytkowość. Zaleca się monitorowanie morfologii krwi z oznaczeniem liczby płytek przed rozpoczęciem leczenia, przed rozpoczęciem każdego z cykli podawania afliberceptu, oraz w miarę potrzeby klinicznej. Podawanie produktów leczniczych w schemacie Zaltrap/FOLFIRI należy opóźnić do momentu, gdy liczba płytek krwi będzie wynosić $\geq 75 \times 10^9 /l$.

Perforacja przewodu pokarmowego

U pacjentów leczonych afliberceptem obserwowano perforację przewodu pokarmowego, włącznie z przypadkami śmiertelnymi.

Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów perforacji przewodu pokarmowego. Leczenia afliberceptem należy zaprzestać u pacjentów, u których wystąpiła perforacja przewodu pokarmowego.

Powstawanie przetoki

U pacjentów leczonych afliberceptem obserwowano powstawanie przetok w obrębie przewodu pokarmowego i poza nim.

Leczenia afliberceptem należy zaprzestać u pacjentów, u których wystąpiła przetoka.

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów leczonych produktami leczniczymi podawanymi w schemacie Zaltrap/FOLFIRI obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego stopnia 3.-4. (w tym nadciśnienie i jeden przypadek nadciśnienia samoistnego).

Przed rozpoczęciem leczenia afliberceptem należy zapewnić kontrolę obecnego wcześniej nadciśnienia tętniczego. Jeśli nie można zapewnić kontroli nadciśnienia tętniczego, nie należy rozpoczynać leczenia afliberceptem. Zaleca się monitorowanie ciśnienia krwi co dwa tygodnie w czasie leczenia afliberceptem, w tym przed każdym podaniem produktu leczniczego lub w miarę potrzeby klinicznej. W przypadku wystąpienia nadciśnienia tętniczego podczas leczenia afliberceptem, należy dążyć do odpowiedniej kontroli ciśnienia za pomocą odpowiednich leków i regularnie monitorować ciśnienie krwi. W przypadku ciężkiego nadciśnienia tętniczego, schemat leczenia należy wstrzymać do czasu uzyskania kontroli, a dawkę afliberceptu w kolejnych cyklach zmniejszyć do 2 mg/kg mc. Aflibercept należy całkowicie odstawić, jeżeli nie jest możliwe zapewnienie kontroli nadciśnienia tętniczego przy użyciu odpowiednich produktów leczniczych obniżających ciśnienie lub w przypadku wystąpienia przełomu nadciśnieniowego lub encefalopatii nadciśnieniowej.

Nadciśnienie tętnicze może nasilić objawy współistniejących chorób układu krążenia. Należy zachować ostrożność w czasie leczenia produktem leczniczym Zaltrap pacjentów ze znanymi klinicznie chorobami układu krążenia, takimi jak choroba niedokrwienna serca lub zastoinowa niewydolność krążenia w wywiadzie. U pacjentów z zastoinową niewydolnością krążenia klasy III lub IV NYHA nie należy stosować produktu leczniczego Zaltrap.

Zdarzenia zakrzepowe i zatorowe

Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (ang. ATE, arterial thromboembolic events).

U pacjentów leczonych afiberceptem obserwowano tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (w tym przemijające napady niedokrwienne, udar mózgu, dusznicę bolesną, zakrzepy wewnątrzsercowe, zawał mięśnia sercowego, zatory tętnicze oraz niedokrwienne zapalenie jelita grubego).

Leczenia afiberceptem należy zaprzestać u pacjentów, u których doszło do tętniczego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego.

Żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (ang. VTE, venous thromboembolic events)

U pacjentów leczonych afiberceptem obserwowano żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym zakrzepicę żył głębokich (ang. DVT, *deep vein thrombosis*) i zatorowość płucną (rzadko zakończone zgonem).

Leczenie produktem leczniczym Zaltrap należy przerwać u pacjentów ze zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi zagrażającymi życiu (stopnia 4.) (w tym zatorowość płucna). U pacjentów z zakrzepicą żył głębokich stopnia 3. należy rozpocząć leczenie przeciwzakrzepowe zgodnie ze wskazaniami klinicznymi i można w tej grupie kontynuować leczenie afiberceptem.

W przypadku nawrotu pomimo odpowiedniego leczenia przeciwzakrzepowego, należy przerwać leczenie afiberceptem. Pacjentów ze zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi stopnia 3. lub niższego należy uważnie monitorować.

Białkomocz

U pacjentów leczonych afiberceptem obserwowano białkomocz, zespół nerczycowy i mikroangiopatię zakrzepową (ang. TMA, *thrombotic microangiopathy*).

Obecność lub nasilenie białkomoczu należy monitorować testem paskowym moczu i badaniem stosunku białka do kreatyniny w moczu (ang. UPCR, *urinary protein creatinine ratio*) przed każdym podaniem afiberceptu. U pacjentów z UPCR wynoszącym >1 należy wykonać 24-godzinny zbiórki moczu.

Podanie afiberceptu należy wstrzymać, gdy białkomocz wynosi ≥ 2 gramów/24 godziny i można je wznowić, gdy białkomocz zmniejszy się do < 2 gramów/24 godziny. W przypadku nawrotu, podawanie należy wstrzymać do momentu, gdy białkomocz zmniejszy się poniżej wartości 2 gramów/24 godziny, a dawkę produktu leczniczego należy zmniejszyć do 2 mg/kg mc. Leczenie afiberceptem należy przerwać u pacjentów, u których dojdzie do rozwoju zespołu nerczycowego lub TMA.

Neutropenia i powikłania neutropeniczne

U pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI obserwowano zwiększoną częstość powikłań neutropenicznych (gorączka neutropeniczna i zakażenia neutropeniczne).

Zaleca się monitorowanie morfologii krwi z oznaczeniem różnicowania krwinek przed rozpoczęciem leczenia, przed rozpoczęciem każdego z cykli podawania afliberceptu. Podawanie produktów leczniczych według schematu Zaltrap/FOLFIRI należy opóźnić do momentu, gdy liczba neutrofilów będzie wynosić $\geq 1,5 \times 10^9/l$. U pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko powikłań neutropenicznych, przy pierwszym wystąpieniu neutropenii stopnia 3. lub wyższego, należy rozważyć zastosowanie lecznicze G-CSF i profilaktyki wtórnej.

Biegunka i odwodnienie

U pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI obserwowano zwiększoną częstość ciężkich biegunek.

Należy zmodyfikować dawki produktów leczniczych podawanych według schematu FOLFIRI, wdrożyć leki przeciwbiegunkowe i nawadnianie w miarę potrzeby.

Reakcje nadwrażliwości

W głównym badaniu klinicznym pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami obserwowano ciężkie reakcje nadwrażliwości u pacjentów leczonych według schematu Zaltrap/FOLFIRI.

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości (w tym skurczu oskrzeli, duszności, obrzęku naczynioworuchowego i anafilaksji), należy przerwać podawanie afliberceptu i wdrożyć odpowiednie leczenie.

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na produkt leczniczy Zaltrap o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (w tym zaczerwienienie twarzy, wysypka, pokrzywka i świąd), należy wstrzymać podawanie afliberceptu do czasu ustąpienia reakcji. Można rozpocząć leczenie kortykosteroidami i (lub) lekami przeciwhistaminowymi zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

W kolejnych cyklach należy rozważyć zastosowanie wstępnego leczenia kortykosteroidami i (lub) lekami przeciwhistaminowymi. Należy zachować ostrożność w czasie ponownego leczenia pacjentów, u których wystąpiły w przeszłości reakcje nadwrażliwości, gdyż obserwowano u niektórych pacjentów ponowne występowanie reakcji nadwrażliwości pomimo stosowania profilaktyki, w tym leków kortykosteroidowych.

Zaburzenia gojenia ran

Aflibercept wywoływał w modelach zwierzęcych zaburzenia gojenia ran. Podczas leczenia afliberceptem obserwowano możliwość zaburzenia gojenia ran (rozejście brzegów rany, nieszczelność zespołów jelitowych).

Leczenie afliberceptem należy wstrzymać na przynajmniej 4 tygodnie przed planowymi zabiegami chirurgicznymi.

Zaleca się, aby nie rozpoczynać leczenia afliberceptem na przynajmniej 4 tygodnie przed dużymi zabiegami chirurgicznymi, do czasu całkowitego wygojenia rany operacyjnej. W przypadku mniejszych zabiegów chirurgicznych, takich jak cewnikowanie żył centralnych, biopsja czy usunięcie zęba, można rozpocząć/wznowić leczenie afliberceptem po całkowitym wygojeniu rany operacyjnej.

Leczenie afliberceptem należy przerwać u pacjentów z zaburzeniami gojenia ran wymagającymi interwencji lekarskiej.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)

Zespołu PRES nie obserwowano w głównym badaniu III fazy prowadzonym z udziałem pacjentów rakiem jelita grubego z przerzutami. W innych badaniach obserwowano występowanie zespołu

PRES u pacjentów leczonych afliberceptem w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w chemioterapii.

Do objawów zespołu PRES mogą należeć zaburzenia świadomości, drgawki, nudności, wymioty, ból głowy lub zaburzenia widzenia. Rozpoznanie zespołu PRES potwierdza badanie rezonansu magnetycznego (ang. *MRI, Magnetic Resonance Imaging*).

Leczenia afliberceptem należy zaprzestać u pacjentów, u których wystąpił zespół PRES.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku ≥ 65 lat występuje zwiększone ryzyko biegunek, zawrotów głowy, osłabienia, utraty masy ciała i odwodnienia. Zaleca się uważne monitorowanie pacjentów w celu szybkiego wykrycia i leczenia przedmiotowych i podmiotowych objawów biegunki i odwodnienia oraz zminimalizowanie potencjalnego ryzyka.

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek leczonych afliberceptem. Nie jest wymagane dostosowanie dawki afliberceptu w tej grupie pacjentów.

Ogólny stan zdrowia i choroby współistniejące

U pacjentów z wynikiem oceny ogólnego stanu zdrowia w skali sprawności ECOG wynoszącym ≥ 2 lub obciążonych istotnymi chorobami współistniejącymi może występować zwiększone ryzyko złego wyniku klinicznego i pacjentów tych należy uważnie monitorować w celu wczesnego wykrycia pogorszenia stanu klinicznego.

Podawanie do ciała szklistego niezgodne z zarejestrowanymi wskazaniami

Produkt leczniczy Zaltrap jest roztworem hiperosmotycznym, a jego skład nie zapewnia zgodności ze środowiskiem wewnątrz gałki ocznej. Produktu leczniczego Zaltrap nie wolno podawać we wstrzyknięciu do ciała szklistego.

1.6.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Zapobieganie ciąży u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności unikania zajścia w ciążę w czasie leczenia produktem leczniczym Zaltrap i poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym i płodni mężczyźni powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji w czasie trwania leczenia i przez okres przynajmniej 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki leku.

Ciąża

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania afliberceptu u kobiet w ciąży. W badaniach prowadzonych na zwierzętach wykazano toksyczne działanie na funkcje rozrodcze.

Angiogeneza jest procesem o krytycznym znaczeniu dla rozwoju płodu, stąd zahamowanie angiogenezy po podaniu produktu leczniczego Zaltrap może skutkować działaniami niepożądanymi w ciąży. Produkt leczniczy Zaltrap można stosować w ciąży tylko w przypadku, gdy potencjalne korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Zaltrap, należy ją poinformować o potencjalnych niebezpieczeństwach dla płodu.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono dotychczas badań oceniających wpływ produktu leczniczego Zaltrap na wytwarzanie mleka, jego obecności w mleku, ani jego działania na dziecko karmione piersią.

Nie wiadomo, czy aflibercept wydzielany jest do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję o odstawieniu/wstrzymaniu leczenia produktem leczniczym Zaltrap biorąc pod uwagę korzyści płynące dla dziecka z karmienia piersią oraz korzyści z leczenia dla karmiącej piersią matki.

Płodność

Wyniki badań prowadzonych na małpach wskazują, że leczenie afliberceptem ma prawdopodobnie ujemny wpływ na płodność, zarówno mężczyzn jak i kobiet.

1.6.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Populacyjne badania farmakokinetyczne oraz porównania między badaniami klinicznymi nie ujawniły jakichkolwiek interakcji farmakokinetycznych między afliberceptem a produktami leczniczymi podawanymi według schematu FOLFIRI.

1.6.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Zaltrap nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy występują objawy wykazujące szkodliwy wpływ na wzrok lub zdolność koncentracji lub szybkość reakcji, należy zalecić pacjentowi odstąpienie od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

1.6.13 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

W chwili obecnej żaden preparat afliberceptu nie jest w warunkach polskich refundowany ze środków publicznych w leczeniu raka jelita grubego (MZ 25/10/2013).

1.7 Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Celem oszacowania liczebności populacji docelowej, w której istnieją wskazania do zastosowania afliberceptu (Zaltrap®), tj. u chorych z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, u których doszło do oporności lub progresji choroby po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatinę, przeprowadzono wyszukiwanie w obrębie baz informacji medycznych Medline przez PubMed oraz Embase. Zastosowana strategia wyszukiwania zaprezentowana została w tabel poniżej.

Tabela 12. Strategia wyszukiwania danych epidemialogicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwery
1	[redacted]
2	[redacted]
3	[redacted]
4	[redacted]

Tabela 13. Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych w bazie EmBase.

Nr	Kwery
1	[redacted]
2	[redacted]
3	[redacted]
4	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.8 Obecna praktyka kliniczna

Zgodnie z wytycznymi PUO z roku 2011, u chorych z przerzutową postacią raka jelita grubego schematy z fluoropirymidyną dają szansę na zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 35%. Obecnie zastosowanie w tej grupie chorych sekwencyjnej chemioterapii zawierającej w I linii irynotekanu, a w II oksaliplatynę (lub odwrotnie) stanowi postępowanie standardowe (*PUO 2013*). Wybór określonego schematu podyktowany jest przeciwwskazaniami do stosowania oksaliplatyny oraz irynotekanu. Monoterapia kapecytabiną stosowana jest wyłącznie u pacjentów z przeciwwskazaniami zarówno dla irynotekanu, jak również oksaliplatyny.

Na diagramie poniżej zaprezentowano obecną praktykę kliniczną oraz miejsce w ścieżce terapeutycznej raka jelita grubego, w którym znajduje zastosowanie aflibercept.

Wykres 4. Wybór schematu chemioterapii w leczeniu mCRC.



1.9 Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania afiberceptu w leczeniu raka jelita grubego

Celem odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących stosowania afiberceptu w leczeniu raka jelita grubego dającego przerzuty do narządów odległych przeprowadzono przegląd portali internetowych oraz publikacji następujących towarzystw naukowych:

- *European Society of Medical Oncology (ESMO)*,
- *Central European Cooperative Oncology Group (CECOG)*,
- *Notional Comprehensive Cancer Network (NCCN)*,
- *Polskiej Unii Onkologii (PUO)*.

Eksperti zrzeszeni w amerykańskiej NCCN, w swoich wytycznych leczenia raka okrężnicy oraz odbytnicy wskazują afibercept w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie FOLFIRI, jako jedną z opcji terapeutycznych u pacjentów z przerzutową postacią nowotworu, jeżeli przebyli w okresie poprzedzających 12 miesięcy chemioterapię w schemacie FOLFOX (*NCCN 1.2014, NCCN 1.2014a*).

Na stronach internetowych oraz w dokumentach sygnowanych przez ESMO, CECOG oraz PUO nie odnaleziono danych dotyczących afiberceptu.

Data ostatniego wyszukiwania: 18 listopada 2013 roku.

1.10 Dobór komparatorów celem oceny porównawczej afliberceptu

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

Podobnie wytyczne HTA (AOTM 04/01/2010) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Zgodnie z definicją populacji docelowej, wskazaniami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Aflibercept 2013) oraz kryteriami włączenia oraz wykluczenia [REDACTED] aflibercept stosowany ma być u dorosłych pacjentów z przerzutową postacią raka jelita grubego i odbytnicy (IV stadium zaawansowania klinicznego), po wcześniejszym stosowaniu schematów chemioterapii obejmujących oksaliplatinę. [REDACTED]

[REDACTED] Oznacza to, że aflibercept stosowany może być w drugiej linii leczenia, w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie FOLFIRI [REDACTED]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, zasadnym wydaje się przyjęcie

1.11 Opis technologii opcjonalnych i ich statusu refundacyjnego

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information regarding optional technologies and their reimbursement status.]

Tabela 15.

-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

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



1.12 Dobór punktów końcowych celem oceny porównawczej afiberceptu

Rak jelita grubego z przerzutami do narządów odległych chorobą postępującą, skracającą czas przeżycia chorych przy jednoczesnym zmniejszeniu komfortu życia. Biorąc pod uwagę powyższe informacje, za **pierwszorzędowe punkty końcowe** przyjęto [REDACTED]

Dodatkowo należy ocenić również punkty końcowe opisujące [REDACTED]

W analizie bezpieczeństwa należy ocenić ryzyko występowania poszczególnych działań niepożądanych, w tym szczególnie związanych z zastosowaniem inhibitorów angiogenezy, [REDACTED]

W analizie ekonomicznej zastosować należy jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *quality adjusted life years*), które są rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTM 4/01/2010).

1.13 Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji dotyczących preparatów leku aflibercept stosowanego w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami, przeprowadzono wyszukiwanie w następujących agencjach oceny technologii medycznych:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE Ireland)*;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Gemeinsamer-Bundesausschuss (G-BA)*;
- *Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS)*;
- *Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, (TLV)*;
- *Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;

Eksperti brytyjskiej NICE prowadzą prace dotyczące rekomendacji dla afliberceptu w leczeniu raka jelita grubego (z ang. *Colorectal cancer*), z progresją choroby po zastosowaniu chemioterapii obejmującej oksaliplatinę (NICE 2013). Na chwilę powstawania niniejszego opracowania, tj. na dzień 18 listopada 2013 r, dostępny jest projekt dokumentu (z ang. *draft*), w którym autorzy nie rekomendują stosowania afliberceptu w połączeniu z chemioterapią zawierającą irynotekan z fluorouracylem u chorujących na przerzutowego raka jelita grubego, opornego lub z progresją po chemioterapii zawierającej oksaliplatinę (NICE 2013a). Należy zauważyć, że na stronach NICE w chwili powstawania niniejszej analizy odnaleziono informację o powstaniu w dniu 24 października 2013 r. ostatecznego dokumentu FAD, który z uwagi na zawartość danych jeszcze nie opublikowanych w czasopiśmie naukowych nie został upubliczniony (NICE 2013).

Szkocka SMC wydała 7 czerwca 2013 r. negatywną rekomendację dla stosowania afliberceptu w połączeniu ze schematem FOLFIRI u dorosłych pacjentów z przerzutującym rakiem jelita grubego, opornym lub postępującym pomimo zastosowania chemioterapii oksaliplatiną (SMC 2013).

Pomimo trwających prac NICE oraz rekomendacji SMC aflibercept jest w Anglii dostępny w II linii leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego w ramach listy *National Cancer Drug Fund*. Informację o tym fakcie można odnaleźć na stronach NHS England (NCDL 28/06/2013).

Irlandzka agencja NCPE przedstawiła informację o wykonaniu szybkiego przeglądu literatury (z ang. *rapid review*) oraz wskazaniu wykonania pełnej oceny farmakoekonomicznej afliberceptu stosowanego w połączeniu z irynotekanem, 5-fluorouracylem oraz kwasem folinowym w leczeniu dorosłych chorych z przerzutującym rakiem jelita grubego opornego na leczenie lub z progresją po zastosowaniu oksaliplatyny. W dniu 4 października 2013 r rozpoczęto proces pełnej oceny HTA afliberceptu w omawianym wskazaniu (*NCPE 2013*).

Eksperti niemieckiej agencji IQWiG oraz G-BA dokonali oceny afliberceptu, informując w swojej decyzji z 15 sierpnia 2013 r. o niewielkiej korzyści (z niem. *geringen Zusatznutzen*) wynikającej z zastosowania afliberceptu w połączeniu ze schematem FOLFIRI u pacjentów leczonych z powodu zaawansowanego raka jelita grubego, w przypadku progresji choroby po zastosowaniu chemioterapii zawierającej oksaliplatynę (*IQWiG 2013, G-BA 2013*).

Francuska HAS 24 lipca 2013 roku wydała pozytywną rekomendację dla afliberceptu (Zaltrap) stosowanego łącznie z chemioterapią FOLFIRI w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego opornego lub z progresją po leczeniu chemioterapią zawierającą oksaliplatynę (*HAS 2013*).

Ocena przeprowadzona przez szwedzką organizację TLV wykazała korzystny wynik analizy kosztów-użyteczności afliberceptu w połączeniu z chemioterapią FOLFIRI w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, opornego lub z progresją po podaniu oksaliplatyny (*TLV 2013*).

Duńska KRIS wydała negatywną rekomendację dla stosowania afliberceptu jako standardowego leczenia przerzutowego raka jelita grubego, jednak wskazuje na możliwość korzystnych efektów w indywidualnych przypadkach (*KRIS 2013*).

W opinii holenderskiej komisji NVMO aflibercept nie powinien być standardowo dodawany do chemioterapii FOLFIRI w drugiej linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego (*NVMO 2013*).

Odmienne, Szwajcarskie Federalne Biuro Zdrowia Publicznego (*OFSP*) umieściło Zaltrap na liście leków specjalistycznych dostępnych dla osób ubezpieczonych (*OFSP 2013*).

Hiszpańskie Ministerstwo Zdrowia również włączyło aflibercept (Zaltrap) do wykazu leków refundowanych ze stopniem refundacji na poziomie 7,5% (*MSSSI 2013*).

Na stronach australijskiej agencji *PBAC* odnaleziono negatywną rekomendację dla stosowania afliberceptu w połączeniu z chemioterapią zawierającą irynotekan z fluoropirymidyną u chorych na przerzutowego raka jelita grubego, po wcześniejszym leczeniu chemioterapią z użyciem oksaliplatyny, w klasie sprawności 0 lub 1 wg WHO. (*PBAC 2013*).

Data ostatniego wyszukiwania: 18 listopada 2013 r.

1.14 Zakres analiz

1.14.1 Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku Zaltrap® (aflibercept) w leczeniu chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami oraz progresją choroby po wcześniejszej chemioterapii obejmującej oksaliplatinę, która zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 4/01/2010), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych, badań obserwacyjnych oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli chorzy z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami, w przypadku oporności lub progresji choroby po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatinę w I linii leczenia;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – aflibercept stosowany w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – [REDACTED]
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** [REDACTED]

Porównawcza analiza efektywności klinicznej powinna zostać oparta na wiarygodnych próbach klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną. W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje wskazane jest przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator. [REDACTED]

Pełna ocena bezpieczeństwa oraz efektywności praktycznej wymaga objęcia przeglądem systematycznym także badań bez randomizacji, w tym badań pragmatycznych i rejestrów chorych. Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

1.14.2 Analiza ekonomiczna

Z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Zaltrap® należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). Zaleca się rozważanie zyskanych lata życia (LYG) jako dodatkowej miary efektu. W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia zaawansowanego raka jelita grubego ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTM 04/01/2010). W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianymi komparatorami należy rozważyć przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Zaltrap® w ramach programu zdrowotnego (lekowego), analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania afliberceptu we wskazaniu leczenia mCRC oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym. W celu porównania metodyki i wyników przeprowadzonej analizy z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu, należy wykonać przegląd systema-

tyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dla afliberceptu we wskazaniu leczenia raka jelita grubego.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać aktualne polskie Wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, przygotowane przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTM 04/01/2010) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012).

1.14.3 Analiza wpływu na budżet ochrony zdrowia

Zgodnie z celem raportu, jakim jest ocena zasadności refundacji preparatu Zaltrap® w ramach programu lekowego, analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) zakładający brak dostępności leczenia afliberceptem jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu Zaltrap® w wykazie leków refundowanych stosowanych w programie lekowym.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do programu lekowego z zastosowaniem leku Zaltrap®.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia zaawansowanego raka jelita grubego w Polsce, opierając się na dostępnych danych z badań rynku, rejestrów i/lub danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych w ramach przeprowadzonej ankiety.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTM 04/01/2010) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od początku najbliższego roku kalendarzowego (2014 r.). Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refunda-

cją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

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

2 Piśmiennictwo

- [REDACTED]
- Bartnik 2013** Bartnik W. Choroby jelita grubego. W: Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna. Kraków, 2013; 942-971.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- ChPL Zaltrap 2013** Zaltrap. Charakterystyka Produktu Leczniczego z czerwca 2013 r. Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę.
- Didkowska 2007** Ditkowska J. Wojciechowska U. Zatoński W. Rak jelita grubego w: Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Centrum Onkologii im. M. Skłodowskiej Curie. Warszawa 2009.
- G-BA 2013** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – cept Dostępne online: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1797/2013-08-15_AM-RL-XII_Aflibercept_BAnz.pdf
Data ostatniego dostępu: 18 listopada 2013 r

- GUS 2012** Mały rocznik statystyczny Polski 2012. Główny Urząd Statystyczny. Warszawa 2012.
Dostępne online pod adresem:
http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcrgus/oz_maly_rocznik_statystyczny_2012.pdf
Data ostatniego dostępu: 18 listopada 2013r.
- HAS 2013** HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Avis 24 juillet 2013 ZALTRAP 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.
Dostępne online: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12847_ZALTRAP%20Ins_Avis2_%20CT12847.pdf
Data ostatniego dostępu: 18 listopada 2013 r.
- PUO 2013** Herman R, Reguła J, Pałucki J, Polkowski W, Potemski P. Rak okrężnicy. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego – 2013 r. Tom I. Gdańsk 2013. 179-195.
Bujko K, Herman R, Pałucki J, Polkowski W, Potemski P. Rak odbytnicy. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego – 2013 r. Tom I. Gdańsk 2013. 196-203.
- Herman 2011a** Herman R M., Wałęga P., Sobocki J. Nowak M, Nowakowski M. i wsp. Nowotwory jelita grubego i odbytu. W: Szmidt J. Kuźdzał J. (red.) Podstawy Chirurgii. Podręcznik dla lekarzy specjalizujących się w chirurgii ogólnej. Wydanie 2. Tom 2. Medycyna Praktyczna. Kraków 2011; 795 - 821.
- Herman 2011b** Rekomendacje Konsultanta Krajowego W Chirurgii Onkologicznej, stan na 1.03.2013, Rak jelita grubego. Dostępne online pod adresem: <http://www.chirurgiaonkologiczna.org.pl/rekomendacje/rekomendacje-merytoryczne/rak-jelita-grubego>. Data ostatniego dostępu: 18 listopada 2013 r.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- IQWiG 2013** IQWiG - Berichte – Nr. 165. Aflibercept (Zaltrap) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
Dostępne online pod adresem:
https://www.iqwig.de/download/A13-08_Aflibercept-Zaltrap_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
Data ostatniego dostępu: 18 listopada 2013 r.
- KRIS 2013** Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin. Vurderingsgrundlaget for anbefalinger af KRIS til national ibrugtagning af lægemidler som standardbehandling, sagsnr. 12/558
Dostępne online pod adresem:
<http://www.regioner.dk/om+danske+regioner/dagsordener/dagsordener+for+bestyrelsesm%C3%B8der+i+2013/dagsorden+for+bestyrelsesm%C3%B8de+27,-d-,+september+2013/punkt+13+-+27,-d-,+september+2013>
Data ostatniego dostępu: 18 listopada 2013 r.
- KRN 2013** Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. Dostępne on-line pod adresem: 85.128.14.124/krn/ Data ostatniego dostępu: 18 listopada 2013 r.
- MSSSI 2013** Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Listado de medicamentos afectados por las deducciones del real decreto-ley 8/2010 -Octubre 2013.
Dostępne online pod adresem:

- <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/deduccionesOct2013.pdf>
Data ostatniego dostępu: 18 listopada 2013 r.
- NCPE 2013**
NCPE. Pharmacoeconomic evaluations. Dostępne online pod adresem <http://www.ncpe.ie/drugs/aflibercept-zaltrap/>
Data ostatniego dostępu: 26 października 2013 r.
- NICE 2013**
National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Guidance. Colorectal cancer (metastatic) - aflibercept [ID514]. Dostępne online pod adresem: <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave0/617> Data ostatniego dostępu: 18 listopada 2013r.
- NICE 2013a**
Colorectal cancer (metastatic) - aflibercept: appraisal consultation document.
Dostępne online pod adresem:
<http://guidance.nice.org.uk/TAG/306/Consultation/DraftGuidance>
Data ostatniego dostępu: 18 listopada 2013 r
- NVMO 2013**
Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie Toevoeging van aflibercept aan de tweedelijns behandeling met FOLFIRI van het gemetastaseerd colorectaalcarcinoom.
Dostępne online pod adresem: <http://www.nvmo.eu/files/NVMO-commissie%20BOM/Colorectaalcarcinoom/MO%20nr%203%20juli%202013%20-%20Aflibercept%20bij%20colorectaalcarcinoom.pdf>
Data ostatniego dostępu: 18 listopada 2013 r.
- OFSP 2013**
Bulletin 19/13. Office fédéral de la santé publique.
Dostępne online pod adresem:
http://www.bag.admin.ch/dokumentation/publikationen/01435/13591/index.html?lang=fr&sort=ta&superflex=1_0&filter_dms_thema=10&filter_dms_fix=337&filter_dms_jahre=
Data ostatniego dostępu: 18 listopada 2013 r.
- PBAC 2013**
July 2013 PBAC Outcomes - 1st Time Decisions Not to Recommend.
Dostępne online pod adresem:
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-07/first-time-not-to-recommend>
Data ostatniego dostępu: 18 listopada 2013 r.
- Potemski 2011**
Potemski P. Nowotwory jelita grubego i kanału odbytu. W: Meder J (red.) Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii. Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego. Warszawa 2011. 61-69.
- PPL Aflibercept 2013**
Projekt Programu Lekowego „Zastosowanie afliberceptu (produkt leczniczy ZALTRAP®) 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 w pierwszym rzucie leczenia schematu zawierającego oksaliplatynę. (ICD-10 C 18 – C 20)”.
Materiały Podmiotu Odpowiedzialnego.
- Reguła 2011**
Reguła J. Badania przesiewowe w zakresie wczesnego wykrywania raka jelita grubego. W: Meder J. (red.) Podstawy onkologii klinicznej. Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego. Warszawa 2011. 25-28.
- Sant 2009**
Sant M, Allemani C, Santaquilani M i wsp. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. Eur J Cancer 2009; 45: 931-991.

- SMC 2013** SMC No. (878/13). Aflibercept 25mg/mL concentrate for solution for infusion (Zaltrap®).
dostępne online pod adresem:
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/aflibercept_Zaltrap_FINAL_June_2013_amended_27.06.13_for_website.pdf
data ostatniego dostępu: 18 listopada 2013 r.
- TLV 2013** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Hälsoekonomisk bedömning av Zaltrap.
Dostępne online pod adresem:
<http://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsprojektet/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/lagg-till-zaltrap-for-behandling-av-patienter-med-kolorektalcancer/>
Data ostatniego dostępu: 18 listopada 2013 r.
- Wojciechowski 2010** Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce – wskaźnik 5-letnich przeżyć według województw. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Warszawa 2010: 16-18.
- Wojtyś 2012** Wojtyś P, Godlewski D, Antczak A. Predictions of cancer incidence in Poland in 2019. Central European Journal of Medicine 2012; 8(2): 185-191.
- AOTM 04/01/2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NCDL 28/06/2013** National Cancer Drugs Fund List (Updated 28 May 2013).
Dostępne online pod adresem <http://www.england.nhs.uk/ourwork/cdf/>
data ostatniego dostępu 18 listopada 2013 r.
- Komunikat DGL 14/08/2013** Kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do maja 2013 r.
http://www.nfz.gov.pl/new/art/5619/ref_w_chem_pl_sty_maj_2013.xls
Data dostępu: 18 listopada 2013 r.
- MZ 25/10/2013** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.
- NCCN 2.2014** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Colon Cancer. Version 2.2014 z dnia 06 listopada 2013 r.
- NCCN 2.2014a** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Rectal Cancer. Version 2.2014 z dnia 08 listopada 2013 r.

Załączniki

Rozdział

III

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

3.6 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.7 Spis tabel

<i>Tabela 1. Zespoły genetyczne prowadzące do rozwoju raka jelita grubego (PUO 2013, Bartnik 2013).</i>	20
<i>Tabela 2. Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.</i>	23
<i>Tabela 3. Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych w bazie EmBase.</i>	23
<i>Tabela 4. Symptomatologia raka jelita grubego (PUO 2013).</i>	24
<i>Tabela 5. Klasyfikacja TNM guzów jelita grubego i odbytnicy wg AJCC (Herman 2011a).</i>	26
<i>Tabela 6. Klasyfikacja zaawansowania guzów jelita grubego i odbytnicy wg Astler-Coller/Dukes oraz 5-letnie przeżycia chorych (Bartnik 2013).</i>	27
<i>Tabela 7. Zakresy operacji oraz wskazania do ich wykonania (PUO 2013).</i>	29
<i>Tabela 8. Leki ukierunkowane molekularnie w II oraz III linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (PUO 2013).</i>	31
<i>Tabela 9. Schematy chemioterapii stosowane w leczeniu raka jelita grubego (Patemski 2011, PUO 2013).</i>	32
<i>Tabela 10. Zasady prowadzenia badań kontrolnych u chorych po zakończeniu leczenia radykalnego (PUO 2013 wg ESMO).</i>	34
<i>Tabela 11. Opóźnienie leczenia lub modyfikacja dawki według schematu Zaltrap/FOLFIRI.</i>	47
<i>Tabela 12. Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.</i>	57
<i>Tabela 13. Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych w bazie EmBase.</i>	57
<i>Tabela 14. Praktyka kliniczna dotycząca zastosowania poszczególnych schematów chemioterapii II linii leczenia raka jelita grubego w polskich warunkach</i>	63
<i>Tabela 15.</i>	66

3.8 Spis wykresów

Wykres 1. Liczba zachorowań na raka jelita grubego w populacji kobiet (KRN 2013).....	21
Wykres 2. Liczba zachorowań na raka jelita grubego w populacji mężczyzn (KRN 2013).	22
Wykres 3. Wybór metody leczenia raka okrężnicy oraz odbytnicy (PUO 2013).	28
Wykres 4. Wybór schematu chemioterapii w leczeniu mCRC.	59