

[Redacted text block]

Erbitux® (cetuksymab)

[Redacted text block]

Analiza Problemu Decyzyjnego

[Redacted text block]



[Redacted text block containing several lines of obscured content]

- Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez MERCK sp. z o. o., Al. Jerozolimskie 172, 02-486 Warszawa

Spis treści

Strona | 3

| | | |
|-----|---|----|
| 1. | Skróty i akronimy..... | 4 |
| 2. | Streszczenie..... | 5 |
| 3. | Słowa kluczowe..... | 7 |
| 4. | Cel analizy | 7 |
| 5. | Problem zdrowotny | 9 |
| 6. | Ocena zaawansowania raka jelita grubego | 14 |
| 7. | Jakość życia u chorych z rakiem jelita grubego | 16 |
| 8. | Wytyczne postępowania klinicznego..... | 17 |
| 9. | Wytyczne dotyczące finansowania ze środków publicznych | 25 |
| 10. | Wnioskowana technologia medyczna | 27 |
| 11. | Cele molekularne..... | 34 |
| 12. | Skuteczność cetuksymabu [REDACTED] [REDACTED] | |
| 13. | Populacja docelowa | 44 |
| 14. | Aktualny status finansowania cetuksymabu ze środków publicznych | 48 |
| 15. | Interwencje alternatywne (komparatory) [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] | 50 |
| 16. | Planowany zakres analiz w raporcie oceny technologii medycznej | 63 |
| 17. | Podsumowanie..... | 65 |
| 18. | Spis tabel..... | 67 |
| 19. | Spis rysunków..... | 68 |
| 20. | Bibliografia | 68 |

1. Skróty i akronimy

Strona | 4

| Skrót | Znaczenie |
|-------|--|
| AJCC | American Joint Committee on Cancer |
| APD | Analiza problemu decyzyjnego |
| ASCO | American Society of Clinical Oncology; Amerykańskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej |
| mCRC | Przerzutowy rak jelita grubego |
| EGF | Epidermal Growth Factor; Naskórkowy czynnik wzrostu |
| EGFR | Epidermal Growth Factor Receptor; Receptor naskórkowego czynnika wzrostu |
| | |
| | |
| | |
| | |
| HTA | Health Technology Assessment; Ocena technologii medycznych |
| HNPCC | Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer; Dziedziczny niepolipowaty rak jelita grubego |
| ITT | Intention to Treat, Zgodnie z intencją leczenia |
| KRAS | Kirsten Rat Sarkoma 2 Viral Oncogene Homolog; gen KRAS |
| NPV | Negative Predictive Value; Wartość predykcyjna ujemna |
| OS | Overall Survival; Przeżycie całkowite |
| PFS | Progression Free Survival; Przeżycie wolne od progresji choroby |
| PICO | Akronim schematu: populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny |
| | |
| STEPP | Subpopulation Treatment Effect Pattern Plot |
| WHO | World Health Organization; Światowa Organizacja Zdrowia |

2. Streszczenie

Strona | 5

Celem niniejszego opracowania jest charakterystyka problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych cetuksymabu (Erbitux) w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego [REDACTED]

[REDACTED]. Kluczowym zadaniem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie założeń dla analiz oceny technologii medycznej zgodnie z wymogami *rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012, 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* (Dz.U.12.388 z dnia 2 kwietnia 2012 r., dalej: rozporządzenie) oraz zgodnie z Wytocznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych opublikowanymi zarządzeniem Nr 1/2010 Prezesa AOTM.

Rak jelita grubego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych na świecie. W Europie jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym (stanowi prawie 14% wszystkich zachorowań. Przeżycie 5-letnie zależy od stopnia zaawansowania i wynosi powyżej 90 % u chorych w I stopniu zaawansowania oraz poniżej 10 % u chorych w stadium rozsiewu. Niekorzystne rokowanie wiąże się przede wszystkim z faktem, iż przeważająca liczba chorych rozpoczyna leczenie w zaawansowanym stadium choroby.

Decyzje dotyczące rodzaju leczenia u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego zależą od klinicznej charakterystyki chorych (zaawansowanie i dynamika wzrostu oraz możliwość wycięcia przerzutów, rodzaj stosowanego leczenia pierwotnego, stopień sprawności, dolegliwości i objawy związane z nowotworem, współwystępowanie innych chorób, wydolność układu krwiotwórczego oraz nerek i wątroby), jak również ich preferencji, a także od możliwości finansowania.

Zgodnie z wytycznymi Polskiej Unii Onkologii z 2011 roku u chorych na nieoperacyjnego raka jelita grubego w dobrym stanie sprawności ogólnej preferowane jest [REDACTED]

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

[REDACTED]

Strona | 6

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Aktualnie obowiązująca wersja programu lekowego leczenia zaawansowanego raka jelita

grubego, w ramach którego chorzy otrzymują terapię ukierunkowaną molekularnie,

dopuszcza zastosowanie cetuksymabu w III linii leczenia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3. Słowa kluczowe

cetuximab, cetuksymab, Erbitux, rak jelita grubego, colorectal cancer, [REDACTED]
[REDACTED]

4. Cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest charakterystyka problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych produktu leczniczego Erbitux® (cetuksymab) w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR) [REDACTED]
[REDACTED]

Kluczowym zadaniem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie założeń dla analizy oceny technologii medycznej zgodnie z wymogami rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012, 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 (Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r. (dalej: rozporządzenie) oraz zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych opublikowanymi zarządzeniem Nr 1/2010 Prezesa AOTM.

W ramach analizy problemu decyzyjnego zdefiniowany zostanie kontekst kliniczny zgodnie ze schematem PICO:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja oceniana (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

Na analizę problemu decyzyjnego składa się również:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii medycznej w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- charakterystyka ocenianej technologii
- opis opcji terapeutycznych (komparatorów), z którymi należy porównać oceniany produkt leczniczy w ramach pełnej oceny technologii medycznych,
- charakterystyka efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej,
- aktualny stan finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

5. Problem zdrowotny

Strona | 9

Rak jelita grubego (kody: C18 – rak okrężnicy; C19 – nowotwór złośliwy zagięcia esicoodbytniczego; C20 – nowotwór złośliwy odbytnicy wg klasyfikacji ICD-10 WHO) należy do nowotworów złośliwych. Rak jelita grubego (CRC, z ang. colorectal cancer) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych na świecie. W Europie jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym (stanowi prawie 14% wszystkich zachorowań)². Nowotwór ten charakteryzuje się agresywnym przebiegiem, przerzuty pojawiają się w wątrobie u ok. 50 % chorych. Nieleczony rak jelita grubego rokuje źle, choroba postępuje szybko, chorzy przeżywają średnio od 4 do 21 miesięcy, okres 5 lat przeżywają nieliczni chorzy.³

Patogeneza i objawy

Przyczyny powstawania raka jelita grubego (w tym raka odbytnicy) nie zostały dokładnie poznane. Tym niemniej wśród czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia raka jelita grubego, wyróżnia się 4 kategorie czynników ryzyka zachorowania na raka jelita grubego:

- **epidemiologiczne** - wiek (szczyt zapadalności przypada na 75 r. ż), masa ciała i aktywność fizyczna (wyższa częstotliwość u osób z nadwagą i wykazujących niską aktywność fizyczną), rasa biała, czynniki geograficzne (najwyższa zapadalność w krajach północnej Europy);
- **jelitowe** - występowanie raka jelita grubego wśród krewnych I-ego stopnia (przy braku genetycznie uwarunkowanego zespołu), uwarunkowane genetycznie zespoły chorobowe prowadzące do rozwoju raka (FAP, HNPCC), występowanie w wywiadzie polipów gruczolakowych lub raka jelita grubego, stany zapalne jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz choroba Leśniewskiego-Crohna);
- **dietetyczne** - zwiększona zawartość tłuszczów w posiłku (zwłaszcza nasyconych kwasów tłuszczowych) wpływ witamin, wapń (efekt protekcyjny), alkohol;
- **mieszane** - obecność ureterosigmoidostomii (500-krotne większe ryzyko rozwoju raka jelita grubego); przebyte cholelityki.

Zwiększone ryzyko zachorowania na raka jelita grubego wiąże się z niskim spożyciem błonnika i brakiem aktywności fizycznej. Rozwojowi nowotworów jelita grubego sprzyja również zwiększona podaż tłuszczów pochodzenia zwierzęcego oraz skłonność do zaparć. Zaparcia prowadzą do przedłużonej ekspozycji błony śluzowej jelita grubego na działanie kwasów żółciowych, które jak się przypuszcza mogą stymulować transformację nowotworową.⁴ Rak jelita grubego powstaje i rozwija się w wyniku zmian zachodzących w genomie komórki w postaci mutacji prowadzących do niekontrolowanej proliferacji.

Pierwszym objawem raka odbytnicy jest zazwyczaj krwawienie podczas oddawania stolca. Wśród stosunkowo częstych dolegliwości klinicznych można wyróżnić zaburzenia oddawania stolca, wzdęcia, gwałtowne oddawanie gazów, zwężony „ołówkowaty” stolec, uczucie niepełnego wypróżnienia, przewlekłe uczucie parcia na stolec. Ból brzucha lub krocza jest zwykle objawem późnym. W retrospektywnej pracy dotyczącej oceny rodzaju i częstości występowania objawów klinicznych, z powodu których zgłaszali się do lekarza chorzy na raka jelita grubego najczęściej występującym objawem klinicznym było krwawienie z odbytu. W badanej grupie osób objaw ten wystąpił u ponad połowy chorych (51,45%). Prawie połowa chorych podawała zmianę rytmu wypróżnień w postaci zaparć (25,33%) lub biegunek (21,11%). U co 4-ej osoby w badaniu podmiotowym występowały bóle w obrębie jamy brzusznej i/lub istotna utrata masy ciała, natomiast w badaniu fizykalnym stwierdzano obecność guza.⁵

Epidemiologia

Rak jelita grubego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych, w Polsce zajmuje 2. miejsce u obu płci (mężczyźni 10,4% kobiety 10,3%), a zachorowalność na tą grupę nowotworów wzrasta systematycznie. Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł u mężczyzn 17,4/10⁵/rok u kobiet 11,1/10⁵/rok a umieralności odpowiednio 13,4 oraz 7,5.2 Wzrostowi liczby zachorowań towarzyszy wzrost współczynników zachorowalności, który będzie kontynuowany w tej dekadzie. Umieralność w ostatniej dekadzie wykazywała stabilizację wartości współczynników i wydaje się, że do połowy tej dekady tendencja ta utrzyma się.

Dane epidemiologiczne dotyczące raka jelita grubego w Polsce zebrano w poniższej tabeli.

| Wskaźnik | Rok | C18 | C19 | C20 | Razem |
|-------------------|------|------|-----|------|-------|
| Liczba zachorowań | 1999 | | | | |
| | 2000 | | | | |
| | 2005 | | | | |
| | 2009 | | | | |
| | 2010 | 9120 | 952 | 5496 | 15568 |
| Liczba zgonów | 1999 | | | | |
| | 2000 | | | | |
| | 2005 | | | | |
| | 2009 | | | | |
| | 2010 | | | | 10508 |

Strona | 11

Tabela 1. Epidemiologia raka jelita grubego w Polsce na podstawie Raportów na podstawie danych Centrum Onkologii. Źródło: KRN.⁶

Aktualnie, rocznie w Polsce stwierdza się ponad 15 tys. nowych zachorowań na raka jelita grubego, natomiast z powodu tego nowotworu umiera rocznie około 6 tys. mężczyzn i około 5 tys. kobiet (dane za rok 2010, KRN).

Według danych NFZ w latach 2006 - 2009 średnia liczba nowych rozpoznawanych przypadków nowotworu złośliwego jelita grubego wynosiła 16006 +/- 1721 dla kobiet i 17352 +/- 1335 dla mężczyzn. Całkowita liczba leczonych pacjentów wynosiła odpowiednio 39987 +/- 4110 dla kobiet i 43846 +/- 6421 dla mężczyzn. Wraz z każdym kolejnym rokiem liczba leczonych pacjentów zwiększa się o około 1300 osób. Stwierdzono występowanie istotnej statystycznie różnicy pomiędzy standaryzowanym rozkładem liczebności grup wiekowych dla kobiet i mężczyzn. Nie potwierdzono tej różnicy dla rozkładów niestandaryzowanych. Medianę dla kobiet stanowi grupa wiekowa 70-74 lata, natomiast dla mężczyzn to grupa wiekowa 75-79 lat. Według standaryzowanych danych NFZ rocznie w latach 2006-2009 średnio zarejestrowano 67/100 000 nowych przypadków nowotworu u kobiet i 75/100 000 u mężczyzn.⁷

Trend obrazujący liczbę przypadków zachorowań zarejestrowanych w KRN i raportowanych przez NFZ w kategorii „potwierdzony” jest prawie identyczny, choć w latach 2009-2010 widoczna jest przewaga zgłoszeń do KRN. Rosnący trend zachorowań na raka jelita grubego według danych KRN jest zgodny z tendencją obserwowaną w poprzednich latach oraz z systematycznie rosnącą liczbą zgonów z powodu tego nowotworu.⁸

Ryzyko zachorowania na raka jelita grubego wzrasta z wiekiem. Zwiększone ryzyko zachorowania występuje po 50 roku życia. Natomiast szczyt zachorowań przypada na ósmą dekadę życia. Liczba zachorowań maleje u obu płci dopiero po 75 roku życia (raporty Krajowego Rejestru Nowotworów). Wskaźnik 5-letniego przeżycia chorych na nowotwory jelita grubego w Polsce wynosi około 30-33% i jest niższy niż w krajach Europy Zachodniej, gdzie odsetki te sięgają 50%.⁹

Rokowanie

Przeżycie 5-letnie zależy od stopnia zaawansowania i wynosi powyżej 90 proc. u chorych w I stopniu zaawansowania w porównaniu do <10 proc. u chorych w stadium rozsiewu. To niekorzystne rokowanie wiąże się przede wszystkim z faktem, że przeważająca liczba chorych rozpoczyna leczenie w zaawansowanym stadium choroby.

Postęp w zakresie metod leczenia systemowego doprowadził do istotnej poprawy rokowania u tych chorych. Wprowadzenie do praktyki klinicznej cytostatyków, takich jak irynotekan oraz oksaliplatyna, a w ostatnim okresie leków ukierunkowanych molekularnie, pozwoliło na znamienne wydłużenie czasu przeżycia u chorych na raka jelita grubego¹⁰.

Rozpoznanie i diagnostyka

Rozpoznanie nowotworu jelita grubego opiera się na badaniu podmiotowym, przedmiotowym oraz badaniach dodatkowych. W celu ustalenia rozpoznania należy wykonać:

- badanie przedmiotowe jamy brzusznej;
- badanie *per rectum*;
- badanie *per vaginam* w przypadku zajęcia ściany przednio-bocznej odbytnicy u kobiet;
- badania endoskopowe (rektoskopia, fibrosigmoideoskopia, kolonoskopia);
- badanie materiału biopsyjnego pobranego podczas endoskopii.

Poniżej przedstawiono najczęstsze objawy w zależności od umiejscowienia raka, przy czym w przypadku nowotworu odbytnicy dodatkowo często występuje uciążliwe parcie na stolec i kilkakrotne w ciągu doby oddawanie niewielkich objętości stolca z domieszką śluzu lub krwi („pseudobicunka”).

| Objawy | Lewa połowa jelita grubego | Prawa połowa jelita grubego (%) | Razem (%) |
|-------------------------|----------------------------|---------------------------------|-----------|
| Krwawienie 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 |

Tabela 2. Objawy raka jelita grubego w zależności od umiejscowienia. Źródło: Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Polska Unia Onkologii; Warszawa 2011.

W każdym przypadku obowiązują zasady ogólnego badania lekarskiego z oceną objawów otrzewnowych, napięcia powłok jamy brzusznej i osłuchiwania perystaltyki. Dokładne, głębokie badanie palpacyjne często pozwala na wykrycie patologicznych oporów, zwłaszcza prawej połowy okrężnicy. Niemal 20% chorych na raka jelita grubego jest leczonych w trybie pilnym bez wcześniejszego ustalenia rozpoznania mikroskopowego z powodu powikłań raka (perforacja, niedrożność lub krwotok)

Badania endoskopowe pozwalają na makroskopową ocenę błony śluzowej jelita oraz na pobranie materiału do badania mikroskopowego. Wynik przedoperacyjnej kolonoskopii może zmienić plan postępowania chirurgicznego u 10% chorych. Wiarygodne rozpoznanie mikroskopowe może nastąpić po pobraniu głębokich wycinków z nacieku nowotworowego typu polipowatego lub z brzegu nacieku owrzodzonego.²

Badania przesiewowe stanowią zasadniczą rolę w profilaktyce pierwotnej i wtórnej raka jelita grubego, a ich celem jest wykrywanie i leczenie gruczolaków oraz wykrycie raka we wczesnych stadiach gdy możliwe jest zastosowanie skutecznego leczenia.

W Polsce taki program realizowany jest od roku 2000. Założeniem programu w chwili jego tworzenia było zapewnienie możliwości jego realizacji przez co najmniej 10 lat i powstanie sieci placówek- 30-50 ośrodków w Polsce. „Program kolonoskopowych badań

Strona | 14

przesiewowych dla wczesnego wykrywania raka jelita grubego” finansowany jest ze środków publicznych z budżetu Ministerstwa Zdrowia. Celem tego programu jest zmniejszenie umieralności z powodu raka jelita grubego, a w szczególności zwiększenie odsetka raków wykrywanych we wczesnych stadiach zaawansowania (A i B wg Dukes’a), zwiększenie odsetka wyleczenia (5-letnich przeżyć), zahamowanie wzrostu liczby nowych przypadków raka, obniżenie umieralności na raka jelita grubego oraz obniżenie kosztów leczenia raka jelita w skali całego kraju. W ramach programu badaniami przesiewowymi jelita grubego została objęta następująca populacja:

- osoby w wieku 50-65 lat, które nie mają objawów raka jelita grubego,
- osoby po 40 roku życia, z obciążeniem genetycznym (co najmniej jeden krewny 1-go stopnia) z rakiem jelita grubego,
- osoby z rodzin szczególnego ryzyka (tzw. rodziny HNPCC).¹¹

6. Ocena zaawansowania raka jelita grubego

Systemy klasyfikacji raka jelita grubego uwzględniają stopień zaawansowania procesu nowotworowego (wielkość guza, stan lokalnych węzłów chłonnych, obecność przerzutów odległych), strukturę histopatologiczną oraz rokowanie. Wśród najistotniejszych i najczęściej stosowanych podziałów wyróżnia się klasyfikację stopnia zaawansowania nowotworu TNM oraz klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka jelita grubego według Union for International Cancer Control (UICC), które mają ścisły związek z klinicznym zaawansowaniem choroby

Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka jelita grubego dokonuje się na podstawie skali TNM - Tumor-Node-Metastases, oceniającej stan guza pierwotnego (T), stan regionalnych węzłów chłonnych (N) oraz obecność przerzutów w narządach odległych (M) - klasyfikację tą przedstawia poniższa tabela.

| Obszar | Symbol | Znaczenie | |
|---|--------------------------|---|-----------------------------|
| Guz pierwotny | | | |
| Guz pierwotny | TX | brak możliwości oceny guza pierwotnego | |
| | T0 | brak cech guza pierwotnego | |
| | Tis | rak in situ | |
| | T1 | guz nacieka warstwę podśluzową | |
| | T2 | guz nacieka błonę mięśniową właściwą | |
| | T3 | guz przechodzi poprzez warstwę mięśniową właściwą warstwę podsurowiczą bądź nacieka tkankę okołookrężniczą lub tkankę okołodbytniczą | |
| | T4a T4b | guz penetruje na powierzchnię otrzewnej trzewnej guz bezpośrednio nacieka inne narządy lub struktury | |
| Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych | | | |
| Węzły chłonne | Nx | brak możliwości oceny | |
| | N1a N1b N1b | przerzut w 1 węźle przerzuty do 2-3 węzłów depozyty komórek nowotworowych w warstwie podsurowiczej albo w niepokrytych otrzewną tkankach okołookrężniczych lub okołodbytniczych, bez przerzutów do węzłów | |
| | N2a N2b | przerzuty w 4-6 węzłach przerzuty w ≥ 7 węzłach | |
| | Przerzuty odległe | | |
| | Przerzuty | M0 | przerzuty odległe nieobecne |
| M1a M1b | | przerzuty odległe ograniczone do 1 narządu przerzuty odległe w > 1 narządzie lub przerzuty do otrzewnej | |
| Radykalność zabiegu operacyjnego | | | |
| Radykalność | R2 | makroskopowo pozostawiona tkanka raka | |
| | R1 | mikroskopowo pozostawiona tkanka raka | |
| | R0 | brak pozostawionej tkanki raka | |

Tabela 3. Definicje cech TNM raka jelita grubego według klasyfikacji UICC (7 edycja). Źródło: Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C., Fritz A.G., Greene F.L., Trotti A., eds.: AJCC Cancer Staging Handbook From the AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed., New York, Dordrecht, Heidelberg, London, Springer, 2010.

Klasyfikacja TNM służy do oceny zaawansowania nowotworu. Szczegółowo przedstawia ją klasyfikacja wg UICC, poniżej.

| Stopień zaawansowania | Guz pierwotny | Regionalne węzły chłonne | Przerzuty odległe |
|-----------------------|---------------|--------------------------|-------------------|
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| I | T1 | N0 | M0 |
| | T2 | N0 | M0 |
| IIA | T3 | N0 | M0 |
| IIB | T4a | N0 | M0 |
| IIC | T4b | N0 | M0 |
| IIIA | T1-T2, | N1a-c | M0 |
| | T1 | N2a | M0 |
| IIIB | T3-T4a, | N1a-c | M0 |
| | T2-3 | N2a | |
| | T1-2 | N2b | |
| IIIC | T4a, | N2a | M0 |
| | T3-4 | N2b | |
| | T4b | N1-2 | |
| IVA | każdy T | każdy N | M1a |
| IVb | każdy T | każdy N | M1b |

Tabela 4. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka jelita grubego według UICC (7 edycja). Źródło: Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C., Fritz A.G., Greene F.L., Trotti A., eds.: AJCC Cancer Staging Handbook From the AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed., New York, Dordrecht, Heidelberg, London, Springer, 2010.

Zgodnie z obowiązującymi Zaleceniami Polskiej Unii Onkologii, klasyfikacje Dukesa i zmodyfikowana Astler-Coller stosowane dotąd mają już jedynie znaczenie historyczne i nie są już powszechnie stosowane.²

7. Jakość życia u chorych z rakiem jelita grubego

W 1994 r. WHO zdefiniowała jakość życia jako sposób postrzegania przez jednostkę jej pozycji w życiu w kontekście kultury i systemu wartości, w jakich żyje oraz w związku z jej indywidualnymi celami, oczekiwaniami i zainteresowaniami. Jakość życia zależna od stanu zdrowia jest subiektywną oceną stanu zdrowia dokonywaną przez jednostkę, która obejmuje aktywność fizyczną, stan psychiczny i wypełnianie ról społecznych.

Strona | 17 Rak jelita grubego jest typem nowotworu powodującym radykalne obniżenie jakości życia. Choroba ta dotyka każdej sfery życia chorego, zaburza funkcje społeczne i ma znaczny wpływ na samopoczucie fizyczne i emocjonalne. Ocena stanu zdrowia z punktu widzenia chorego jest ważna, gdyż celem leczenia raka gruczołu krokowego jest nie tylko przedłużenie życia, ale też poprawa ogólnego samopoczucia chorego.

Do oceny jakości życia służą odpowiednie kwestionariusze. Najczęściej są to standaryzowane narzędzia pozwalające zmierzyć z odpowiednią dokładnością i powtarzalnością, te aspekty jakości życia, które są ważne z punktu widzenia rozpatrywanej jednostki chorobowej.¹² W procesie estymacji kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość istotną rolę odgrywają przyjęte w modelu farmakoeconomicznym wartości użyteczności stanów zdrowia w przebiegu raka jelita grubego.

Zgodnie z treścią §5 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie powinny spełniać analizy (...), w przypadku estymacji kosztu roku życia skorygowanego o jakość, analiza ekonomiczna powinna zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie modelu przebiegu raka jelita grubego. Po wykonaniu ww. przeglądu wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia powinny zostać podstawione do modelu, dzięki czemu możliwe będzie oszacowanie zmian w jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. HR-QoL). Zmiany w zakresie HR-QoL oraz poprawa przeżycia całkowitego zagregowane zostaną do postaci pojedynczego parametru QALY.

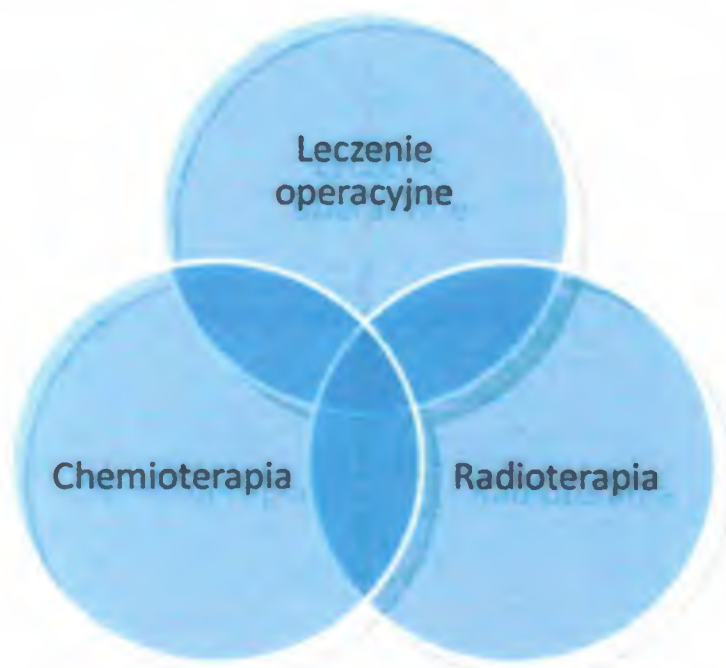
8. Wytyczne postępowania klinicznego

Polska Unia Onkologii

Aktualna wersja tych zaleceń, dotycząca postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, w tym w nowotworach układu pokarmowego (w tym raka okrężnicy, raka odbytnicy), została opracowana w 2011 roku.

Sposób leczenia raka jelita grubego zależy od stopnia zaawansowania i umiejscowienia guza. Różnice dotyczą leczenia przedoperacyjnego, techniki i zakresu operacji oraz postępowania po zabiegu. W przypadkach raków jelita grubego różnice w sposobie leczenia zależą od położenia zmian powyżej (okrężnica i górna część odbytnicy) lub poniżej załamka otrzewnej (środkowa i dolna część odbytnicy). Leczenie raka jelita grubego obejmuje postępowanie operacyjne, chemioterapię adjuwantową oraz chemioterapię paliatywną.¹³

Strona | 18



Rysunek 1. Wielodyscyplinarność leczenia raka jelita grubego i odbytnicy. Źródło: opracowanie własne.

Główną rolę w terapii raka okrężnicy odgrywa leczenie chirurgiczne - jest ono również uznawane za metodę radykalną u wybranych chorych z obecnością przerzutów odległych.

Uzupełniająca chemioterapia zwiększała odsetek wyleczeń u chorych charakteryzujących się dużym ryzykiem nawrotu, a chemioterapia w postępowaniu paliatywnym istotnie wydłuża czas życia chorych. W przeciwieństwie do raka odbytnicy rola radiochemioterapii w leczeniu chorych na raka okrężnicy ma marginalne znaczenie.

Radioterapia stosowana jest jako składowa leczenia radykalnego (leczenie uzupełniające) lub metoda leczenia paliatywnego, głównie w przypadkach raka odbytnicy. Radioterapia

paliatywna spełnia ważną rolę w łagodzeniu bólów, zmniejszeniu krwawień i objawów niedrożności związanych z nawrotami miejscowymi raka odbytnicy oraz łagodzeniu objawów związanych z przerzutami (np. do kości lub mózgu).

Strona | 19 Zastosowanie klasycznej chemioterapii zawierającej fluorouracyl u chorych na nieoperacyjnego raka okrężnicy lub odbytnicy w porównaniu z leczeniem wyłącznie objawowym zmniejsza względne ryzyko zgonu o 35% oraz zwiększa odsetek przeżyć 1-roczych o 16% i poprawia medianę czasu przeżycia o 3,7 miesiąca. Wytyczne Polskiej Unii Onkologii z 2011 roku podają, iż u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej preferowane jest zastosowanie schematów zawierających poza fluoropirymidyną także irynotekan (np. FOLFIRI) lub oksaliplatynę (np. FOLFOX-4 lub CAPOX). Skojarzenie kapecytabiny i irynotekanu ze względu na złą tolerancję leczenia nie jest polecane.

Wybór konkretnego schematu zależy od obecności przeciwwskazań do podania irynotekanu lub oksaliplatyny, wynikających z akceptowanych toksyczności oraz zaplanowanej strategii leczenia sekwencyjnego. Chemioterapia oparta o schemat FOLFIRI lub FOLFOX-4 pozwala na uzyskanie czasu wolnego od progresji ok 7-9 miesięcy. Wytyczne podają, iż wydaje się, że chemioterapia nie musi być kontynuowana aż do momentu progresji lub nieakceptowanej toksyczności, racjonalnym postępowaniem może być przerwanie leczenia i wznowienie w momencie progresji.

[Redacted text block]

| | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| - | - | - | - | - |
| | - | - | | |
| | - | - | | |
| | - | - | | |

Strona | 21

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Strona | 22

| Schemat | Produkt leczniczy | Dawka | Częstość podawania |
|------------|-------------------|------------|--------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

National Comprehensive Cancer Network (2013)

[REDACTED]

¹ wg stanu wiedzy na 2011 rok za Zaleceniami Polskiej Unii Onkologii 2011.

[Redacted text block]

Strona | 23

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

ESMO 2010 Clinical Practice Guidelines

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

ESMO 2012 Consensus Guidelines.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Strona | 25

9. Wytoczne dotyczące finansowania ze środków publicznych

Scottish Medicines Consortium (Jan. 2010)

[REDACTED]

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

[REDACTED]

NICE (Aug 2009) TA 176

[Redacted text block]

[Redacted text block]

• [Redacted list item]

• [Redacted list item]

• [Redacted list item]

• [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

• [Redacted list item]

• [Redacted list item]

• [Redacted list item]

• [Redacted list item]

[Redacted text block]

• [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Leczenie cetuksymabem chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego i przerzutami ograniczonymi do wątroby powinno być prowadzone przez zespoły multidyscyplinarne obejmujące doświadczonych w zakresie metastazektomii chirurgów.

strona | 27

10. Wnioskowana technologia medyczna

Cetuksymab (nazwa handlowa produktu leczniczego: Erbitux®) jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, uzyskany z linii komórkowych ssaków (Sp2/0) metodą rekombinacji DNA. Przeciwciało to wiąże się z domeną zewnątrzkomórkową receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) z 10-krotnie wyższym powinowactwem w porównaniu z jego naturalnymi ligandami, tj. EGF and TGF- α . Nadekspresję EGFR stwierdza się w 25 – 77% przypadków raków okrężnicy odbytnicy, a cecha ta z reguły związana jest z gorszym rokowaniem. Związanie cetuksymabu z EGFR zapobiega fosforylacji w obrębie domeny wewnątrzkomórkowej receptora, wykazującej aktywność kinazy tyrozynowej – zapobiegając jednocześnie uruchomieniu kaskady przekazywania sygnału wewnątrz komórki. Kompleks receptor – przeciwciało podlega następnie endocytozie i wewnątrzkomórkowej degradacji. Cetuksymab działa również na efektorowe komórki cytotoksyczne układu immunologicznego, ukierunkowując je na komórki wykazujące ekspresję EGFR (cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał; *Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC).¹⁹

Postać farmaceutyczna

Preparat Erbitux występuje w postaci bezbarwnego roztworu do infuzji, w stężeniu 5 mg/ml. Lek dostępny jest w fiolkach zawierających 10 ml, 20 ml, 50 ml lub 100 ml roztworu. Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę. Fiolka 50 ml zawiera 100 mg cetuksymabu. Stabilność chemiczną i fizyczną preparatu Erbitux 5 mg/ml, po sporządzeniu roztworu, wykazano podczas przechowywania do 20 godzin w temperaturze 25°C.²⁰

Wskazania do stosowania

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

- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie,
- w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu ze schematem FOLFOX,
- w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatynie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu.

Erbitux jest wskazany również w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi:

- w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie,
- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i/lub z przerzutami.²⁰

Rejestracja

W lutym 2004 r. Amerykańska Agencja ds. Leków (FDA) zarejestrowała cetuksymab w skojarzeniu z irynotekaniem w leczeniu chorych na rozsialego raka jelita grubego z nadekspresją EGFR, po niepowodzeniu chemioterapii z udziałem irynotekanu, lub w monoterapii rozsialego raka jelita grubego z nadekspresją EGFR u pacjentów nie tolerujących leczenia irynotekaniem. Następnie w marcu 2006 cetuksymab został zarejestrowany przez FDA w leczeniu skojarzonym z radioterapią nieoperacyjnego raka płaskonabłonkowego rejonu głowy i szyi.²¹

Przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA) cetuksymab został zarejestrowany w czerwcu 2004 r. w skojarzeniu z irynotekaniem, w leczeniu rozsialego raka jelita grubego z nadekspresją EGFR, po niepowodzeniu chemioterapii z udziałem irynotekanu. W 2007 r. zaktualizowano rejestrację o nowe dane dotyczące statusu genu KRAS jako jednego z ważnych czynników predykcyjnych odpowiedzi na cetuksymab.

W 2012 roku Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) w EMA

ocenił cetuksymab w celu ustalenia opinii, na podstawie której przyznano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w kolejnym wskazaniu: w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu ze schematem FOLFOX.²²

Strona | 29

Dawkowanie

Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego, Erbitux® bezwzględnie musi być podawany pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. W czasie wlewu i przynajmniej przez godzinę po jego zakończeniu konieczne jest ściśle monitorowanie stanu pacjenta. Musi być zapewniona dostępność sprzętu resuscytacyjnego.

Przed pierwszym wlewem dożylnym pacjenci muszą otrzymać premedykację lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidem. Postępowanie to jest zalecane przed wszystkimi kolejnymi wlewami.

Zgodnie z treścią ChPL we wszystkich wskazaniach Erbitux podawany jest raz w tygodniu. Początkowa dawka wynosi 400 mg cetuksymabu na m² powierzchni ciała. Wszystkie kolejne cotygodniowe dawki wynoszą 250 mg cetuksymabu na m² pc. [REDACTED]

U pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami cetuksymab stosuje się w skojarzeniu z chemioterapią lub w monoterapii. Przed pierwszym wlewem cetuksymabu konieczne jest potwierdzenie w nowotworze obecności genu KRAS typu dzikiego. Ważne jest korzystanie z doświadczonego laboratorium stosującego zwalidowane metody testowe.

Danych dotyczących dawkowania lub zalecanej modyfikacji dawkowania równocześnie stosowanych chemioterapeutyków należy szukać w informacji o tych lekach. Nie wolno ich podawać wcześniej niż po upływie jednej godziny od zakończenia wlewu cetuksymabu. Zaleca się kontynuowanie leczenia cetuksymabem do czasu progresji choroby podstawowej.

20

Przeciwwskazania

Erbitux jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi (stopień 3. lub 4.) reakcjami nadwrażliwości na cetuksymab w wywiadzie. Stosowanie preparatu Erbitux w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatinę jest przeciwwskazane u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (ang. metastatic colorectal cancer, mCRC) z mutacją genu KRAS lub u pacjentów, u których status genu KRAS w mCRC jest nieznanym. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania dotyczące równocześnie stosowanych chemioterapeutyków lub radioterapii.

Ponadto Charakterystyka Produktu Leczniczego wśród specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania wymienia między innymi:

- reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego,
- zaburzenia oddechowe,
- reakcje skórne,
- zaburzenia elektrolitowe,
- neutropenia i powiązane powikłania wywołane zakażeniami,
- zaburzenia sercowo-naczyniowe,
- zaburzenia oka.

Cetuksymabu nie należy stosować w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego, których nowotwory wykazują mutacje genu KRAS lub, u których status genu KRAS jest nieznanym. Wyniki badań klinicznych pokazują negatywny stosunek korzyści i ryzyka w przypadku nowotworów z mutacjami genu KRAS. U tych pacjentów obserwowano ujemny wpływ na czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i całkowity czas przeżycia (OS) zwłaszcza w przypadku podawania jako uzupełnienia schematu FOLFOX-4. Podobne wyniki zgłaszano również w przypadku podawania cetuksymabu jako uzupełnienia schematu XELOX w skojarzeniu z bewacyzumabem (CAIRO2). Jednak w tym badaniu nie wykazano również dodatniego wpływu na PFS oraz OS u pacjentów z nowotworami z genem KRAS typu dzikiego.

Działania niepożądane

Głównymi działaniami niepożądanymi cetuksymabu są reakcje skórne, które występują u ponad 80% pacjentów, hipomagnezemia, która występuje u ponad 10% pacjentów i reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, które występują z łagodnymi lub umiarkowanymi objawami u ponad 10% pacjentów i z ciężkimi objawami u ponad 1% pacjentów.

Częstości występowania zdefiniowano następująco:

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

| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | |
|--|--|
| Bardzo często | Hipomagnezemia |
| Często | odwodnienie, w szczególności wtórne po bieguncie lub zapaleniu błony śluzowej; hipokalcemia; jadłowstręt, mogący prowadzić do zmniejszenia masy ciała. |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Często: | ból głowy. |
| Częstość występowania nieznana | jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. |
| Zaburzenia oka | |
| Często | zapalenie spojówek. |
| Niezbyt często | zapalenie powiek, zapalenie rogówki. |

| | |
|--|--|
| Zaburzenia naczyniowe | |
| Niezbyt często: | zakrzepica żył głębokich. |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | |
| Niezbyt często | zator tętnicy płucnej, śródmiąższowa choroba płuc. |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| Często: | biegunka, nudności, wymioty. |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | |
| Bardzo często | zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, fosfataza zasadowa). |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | |
| Bardzo często: | reakcje skórne |
| Bardzo rzadko: | Zespół Stevensa-Johnsona/martwica toksyczno-rozplywna naskórka. |
| Częstość występowania nieznana | nadkażenia zmian skórnych |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | |
| Bardzo często | łagodne lub umiarkowane reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, łagodne lub umiarkowane zapalenie błon śluzowych, mogące prowadzić do krawawienia z nosa. |
| Często | ciężkie reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, zmęczenie. |
| Dodatkowe informacje | |
| Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w działaniach niepożądanych w zależności od płci | |

Tabela 7. Działania niepożądane występujące w trakcie terapii cetuksymabem. Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Erbitux®.

Poniżej przedstawiono pozostałe informacje dotyczące bezpieczeństwa terapii na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Erbitux®

Strona | 33

Reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego

Łagodne lub umiarkowane reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego są bardzo częste i obejmują objawy takie jak gorączka, dreszcze, zawroty głowy lub duszność, występujące wkrótce po podaniu cetuksymabu we wlewie, zwłaszcza przy pierwszym wlewie cetuksymabu.

Często mogą wystąpić ciężkie reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, rzadko kończące się zgonem. Reakcje te zwykle pojawiają się w czasie pierwszego wlewu cetuksymabu i do 1 godziny po jego zakończeniu, ale mogą wystąpić po kilku godzinach lub w czasie następnych infuzji. Chociaż wywołujący je mechanizm nie został poznany, niektóre z tych reakcji mogą mieć podłoże anafilaktoidalne lub anafilaktyczne i mogą obejmować objawy takie jak skurcz oskrzeli, pokrzywka, zwiększenie lub zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, utrata przytomności lub wstrząs. W rzadkich przypadkach występowała dusznica bolesna, zawał serca lub zatrzymanie akcji serca.

Reakcje skórne

Reakcje skórne mogą występować u ponad 80% pacjentów. Zwykle są to wysypki podobne do trądziku i/lub rzadziej świąd, suchość skóry, złuszczenie się skóry, nadmierne owłosienie lub zaburzenia paznokci (np. zanokcica). W przybliżeniu 15% reakcji skórnych ma charakter ciężki, włączając pojedyncze przypadki martwicy skóry. Większość reakcji skórnych występuje w czasie pierwszych trzech tygodni leczenia. Zwykle ustępują bez następstw po zaprzestaniu leczenia, jeżeli przestrzegane są zalecenia dotyczące dostosowania dawkowania. Zmiany skórne wywoływane przez cetuksymab mogą predysponować pacjentów do nadkażeń (np. *S. aureus*), które mogą prowadzić do dalszych powikłań, np. zapalenia tkanki łącznej, róży lub - potencjalnie - kończących się zgonem, gronkowcowego zespołu oparzonej skóry (ang. *staphylococcal scalded skin syndrome*) lub posocznicy.

Leczenie skojarzone

W skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie częstość występowania ciężkiej leukopenii lub ciężkiej neutropenii może być większa, co może prowadzić do większego współczynnika

powikłań wywołanych zakażeniami, takich jak neutropenia z gorączką, zapalenie płuc i posocznica, w porównaniu z chemioterapią opartą na platynie jako monoterapią.

Po zastosowaniu produktu leczniczego w skojarzeniu z fluoropirymidynami częstość występowania niedokrwienia mięśnia sercowego, w tym zawału mięśnia sercowego i zastoinowej niewydolności serca, jak również częstość występowania zespołu ręka-stop (crytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej) były większe niż w przypadku zastosowania fluoropirymidyn.

11. Cele molekularne

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12. Skuteczność cetuksymabu

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Strona | 40

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

ona | 42 Tabela 7.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

ona | 44

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

ona | 45

[Redacted text block containing multiple lines 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]

ona | 46

Określenie czasu leczenia w programie

ona | 47

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

Kryteria wyłączenia z programu

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content under the heading 'Kryteria wyłączenia z programu']

[REDACTED]

ona | 48

14. Aktualny status finansowania cetuksymabu ze środków publicznych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

ona | 53

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

S
[Redacted text block]

ona | 54

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

ona | 55

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

ona | 56

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

ona | 58

[REDACTED]

[Redacted text block]

ona | 59 [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

ona | 60

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

•

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

ona | 63

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

[REDACTED]

[REDACTED]

o

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

ona | 64

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

ona | 65

[REDACTED]

•

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

ona | 66

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

18. Spis tabel

ona | 67

[Redacted content]

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Wielodyscyplinarność leczenia raka jelita grubego i odbytnicy. Źródło: opracowanie własne.18

ona | 68

20. Bibliografia

- ona | 69
- 2 Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Polska Unia Onkologii. Via Medica. Gdańsk 2011.
 - 3 Wcisło G, Szenajch J, Bodnar L, Synowiec A, Szarlej-Wcisło K, Cieślak A, Korniluk J. Rak jelita grubego w świetle współczesnych badań molekularnych. Współczesna Onkologia 2006;10(3):103-110.
 - 4 Reddy BS, Wynder EL: Metabolic epidemiology of colon cancer: Fecal bile acids and neutral sterols in colon cancer patients and patients with adenomatous polyps. Cancer 1997, 39: 2533)
 - 5 Banaszekiewicz Z, Tojek K, Jarmocik P, Frasz J, Jawieo A. Kliniczne objawy raka jelita grubego – badanie retrospektywne. Współczesna Onkologia 2009; 13(1): 34-40.
 - 6 Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii <http://epid.coi.waw.pl/krm/>
 - 7 Śliwczynski A., Tkacz A., Kowalski A., Wójcik-Klikiewicz B., Biliński P., Krzakowski M., Paszkiewicz J. Nowotwory złośliwe jelita grubego w świetle danych Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2006–2009. Nowotwory Journal of Oncology 2011. Volume 61. Number 3. 252–261.
 - 8 Didkowska J, Wojciechowska U., Koziarkiewicz A., Strug A., Śliwczynski A. - Porównanie liczebności zbiorów Krajowego Rejestru Nowotworów i Narodowego Funduszu Zdrowia na przykładzie nowotworów piersi u kobiet i nowotworów jelita grubego. Onkologia w praktyce klinicznej. 2012, tom 8, nr 4. Via Medica.
 - 9 Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Polska Unia Onkologii; Warszawa 2007.
 - 10 Utracka-Hutka B. Leczenie celowane chorych na raka jelita grubego - aktualny stan wiedzy. Współcz Onkol (2006) vol. 10; 3 (121-127).
 - 11 <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&m1=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=5232>
 - 12 http://www.who.int/mental_health/media/68.pdf
 - 13 [REDACTED]
 - 14 Wytyczne National Comprehensive Cancer Network wersja 3.2013 Colon Cancer http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
 - 15 Wytyczne National Comprehensive Cancer Network wersja 4.2013 Rectal Cancer http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf
 - 16 http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v70.full.pdf+html
 - 17 <http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/10/2479.full.pdf+html> , str.2503.
 - 18 http://www.scottishmedicines.org.uk/files/cetuximab_Erbix RESUBMISSION FINAL January 2010_for_website.pdf
 - 19 Reynolds NA, Wagstaff AJ. Cetuksymab: in the treatment of metastatic colorectal cancer. Drugs YR: 2004 VL: 64 NO: 1 PG: 109-18; discussion 119-121.)
 - 20 http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf
 - 21 <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>
 - 22 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000558/human_med_000769.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
 - 23 <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/13/2/113.long>
 - 24 <http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/7/1537.long>

25 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22526166>

26 <http://www.karger.com/Article/FullText/313527>

27

ona | 70

39 <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m491&ms=0&ml=pl&mi=56&mx=0&mt=&my=131&ma=013530>

40 www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m491&ms=0&ml=pl&mi=56&mx=0&mt=&my=131&ma=013528

41 http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2012/103/akt.pdf

42 <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5371>

43 <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5798>

44 www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=32235

45

47 http://leki.urpl.gov.pl/files/Calciumfolinat_Ebewe_10_roztwor.pdf

48 http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf

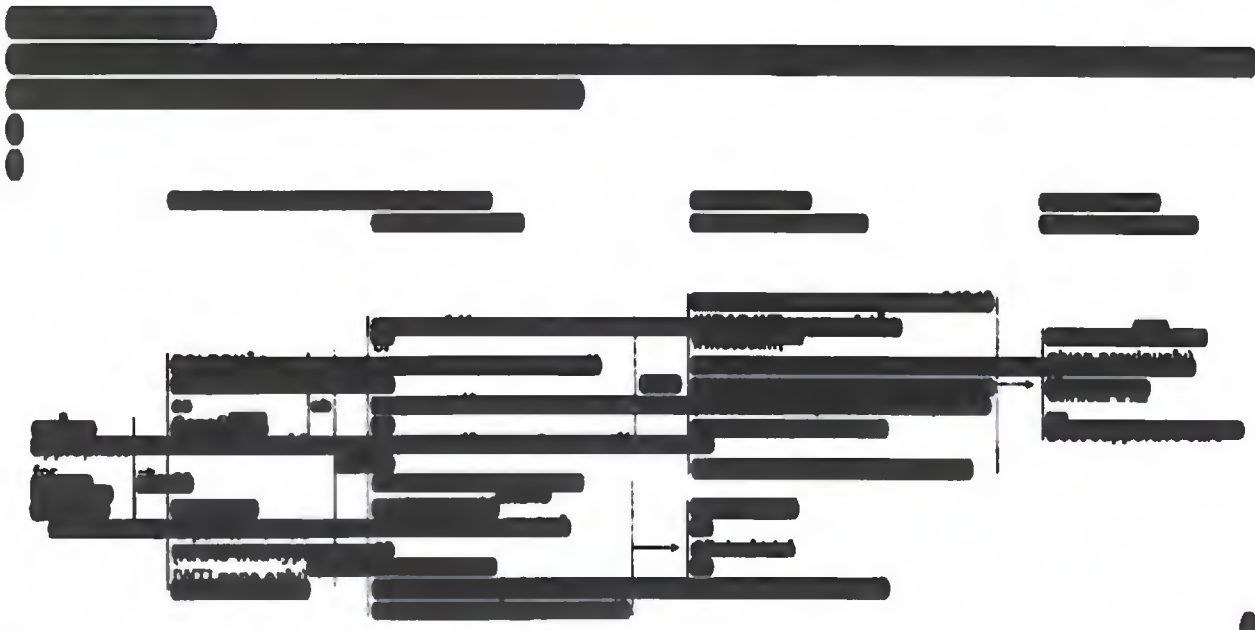
49 <http://indeks.mp.pl/desc.php.html?id=4551>

50 <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/2522,oxaliplatin-ebewe.html>

51 <http://leki-informacje.pl/lek/charakterystyka-szczegolowa/165,campto.html>

52 <http://indeks.mp.pl/desc.php?id=7766>

ona | 72



ona | 73

