



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

---

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia  
zmian w zapisach programu lekowego:  
„Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego  
(ICD-10: C18 – C20)”**

Opracowanie nr: OT.4320.4.2019

Data ukończenia: 10 maja 2019 r.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>b.d.</b>	brak danych
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków
<b>EPAR</b>	Europejskie publiczne sprawozdania oceniające (ang. European Public Assessment Reports)
<b>ESMO</b>	European Society of Medical Oncology
<b>i.v.</b>	podanie dożylnie
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RCT</b>	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized controlled trial)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk)
<b>s.c.</b>	podskórnice
<b>SAE</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

---

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>5</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	5
2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym .....	5
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>8</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	8
<b>4. Ocena proponowanych zmian .....</b>	<b>14</b>
4.1. Rekomendacje kliniczne oraz informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego .....	14
<b>5. Źródła.....</b>	<b>25</b>
<b>6. Załączniki.....</b>	<b>26</b>
6.1. Program lekowy B.4 „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”. .....	26

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)  
i znak pisma zlecającego

29.04.2019 r., PLR.4604.482.2019.PB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Ocena zmian w programie lekowym:

- „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.)  
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), pismem znak PLR.4604.482.2019.PB (data wpływu do AOTMiT 29.04.2019 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zmian w programie lekowym:

- „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”.

W załączeniu przekazane zostały proponowane, nowe zapisy ww. programu lekowego oraz zapisy nowego programu lekowego B.4 „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)” uwzględniającego proponowane zmiany.

### 2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym

Ze względu na ograniczony czas, jaki Agencja otrzymała na dokonanie oceny proponowanych zmian w programie lekowym „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”, zakres zlecenia ograniczono do analizy światowych (NCCN, ESMO) i polskich (PTOK) wytycznych praktyki klinicznej oraz charakterystyk produktów leczniczych Avastin, Erbitux, Vectibix, Zaltrap.

W poniższej tabeli przedstawiono zmiany zapisów wprowadzonych do programu B.4 „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”.

Tabela 1. Zmiany wprowadzone do programu

Obecny zapis	Proponowana zmiana
<b>Dawkowanie cetuksymabu</b>	
Chemioterapia według schematu FOLFIRI: 1) irynotekan 180 mg/m <sup>2</sup> dożylnie we wlewie trwającym 30-90 minut-dzień 1.; 2) folinian wapniowy w postaci racemicznej 200 mg/m <sup>2</sup> lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce (50% dawki racematu) we wlewie trwającym 2 godziny - dzień 1. i 2.; 3) fluorouracyl 400 mg/m <sup>2</sup> dożylnie we wstrzyknięciu i następnie 600 mg/m <sup>2</sup> we wlewie trwającym 22 godziny - dzień 1. i 2.	<b>Usunięcie zapisu.</b>
W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jeżeli przerwano stosowanie cetuksymabu to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.	W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jeżeli przerwano stosowanie cetuksymabu, <b>z powodu działań niepożądanych</b> to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.
<b>Brak zapisu.</b>	W przypadku uzyskania w co najmniej dwóch kolejnych ocenach obrazowych obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji na leczenie pierwszej linii, chemioterapię można przerwać całkowicie lub częściowo (monoterapia fluoropirymidyną) pod warunkiem kontynuowania oceny odpowiedzi zgodnie z zapisami programu. Po stwierdzeniu progresji choroby leczenie może być wznowione, o ile nadal spełnione są kryteria kwalifikowania (z wykluczeniem punktu nr 4 – brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej).
<b>Dawkowanie panitumumabu</b>	
Chemioterapia według schematu FOLFOX-4 1) oksaliplatyna 85 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny – dzień 1.; 2) folinian wapniowy w postaci racemicznej 200mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce (50% dawki racematu) dożylnie we wlewie 2 godziny – dzień 1. i 2.,	<b>Usunięcie zapisu.</b>

Obecny zapis	Proponowana zmiana
3) fluorouracyl 400 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wstrzyknięciu, a następnie 600 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 22 godziny - dzień 1. i 2. (całkowita dawka fluorouracylu - 2000 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała w ciągu 48 godzin).	
Panitumumab - stosowany w odstępach 14-dniowych. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jeżeli przerwano stosowanie panitumumabu, to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.	Panitumumab - stosowany w odstępach 14-dniowych. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jeżeli przerwano stosowanie panitumumabu <b>z powodu działań niepożądanych</b> , to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.
<b>Brak zapisu.</b>	W przypadku uzyskania w co najmniej dwóch kolejnych ocenach obrazowych obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji na leczenie pierwszej linii, chemioterapię można przerwać całkowicie lub częściowo (monoterapia fluoropirymidyną) pod warunkiem kontynuowania oceny odpowiedzi zgodnie z zapisami programu. Po stwierdzeniu progresji choroby leczenie może być wznowione, o ile nadal spełnione są kryteria kwalifikowania (z wykluczeniem punktu 4 - brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej).
<b>Dawkowanie bewacyzumabu</b>	
Chemioterapia według schematu FOLFOX-4: 1) oksaliplatyna 85 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny - dzień 1.; 2) folinian wapniowy w postaci racemicznej 200 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce (50% dawki racematu) dożylnie we wlewie 2godziny-dzień 1. i 2.; 3) fluorouracyl 400 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wstrzyknięciu, a następnie 600 mg/ m <sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 22godziny - dzień 1.  2. (całkowita dawka fluorouracylu - 2000 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała w ciągu 48 godzin).	<b>Usunięcie zapisu.</b>
<b>Brak zapisu.</b>	W przypadku uzyskania w co najmniej dwóch kolejnych ocenach obrazowych obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji na leczenie pierwszej linii, chemioterapię można przerwać całkowicie lub częściowo (monoterapia fluoropirymidyną) pod warunkiem kontynuowania oceny odpowiedzi zgodnie z zapisami programu. Po stwierdzeniu progresji choroby leczenie może być wznowione, o ile nadal spełnione są kryteria kwalifikowania (z wykluczeniem punktu nr 4 - brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej).
<b>Dawkowanie Afliberceptu</b>	
1) irynotekan 180 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 90 minut - dzień 1; 2 2) kwas folinowy 400 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny – dzień 1; 2 3) fluorouracyl 400 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wstrzyknięciu, a następnie 2 400 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała w ciągłej infuzji dożylnej trwającej przez 46 godzin.	<b>Usunięcie zapisu.</b>
<b>Leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej bewacyzumab - Kryteria kwalifikowania</b>	
potwierdzona obecność aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI;	potwierdzona obecność aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS ( <b>w eksonach 2., 3. i 4. obu genów</b> ) - w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI;
<b>Badania podczas kwalifikowania do leczenia cetuksymabem lub panitumumabem</b>	
oznaczenie stężenia: a) mocznika, b) kreatyniny, c) bilirubiny - w surowicy;	oznaczenie stężenia: a) <b>mocznika</b> , b) kreatyniny, c) bilirubiny - w surowicy;

Obecny zapis	Proponowana zmiana
2) oznaczenie stężenia: a) transaminaz (AspAT, AIAT), b) dehydrogenazy mleczanowej (LDH) c) magnezu - w surowicy;	2) oznaczenie stężenia: a) transaminaz (AspAT, AIAT), b) <b>dehydrogenazy mleczanowej (LDH)</b> c) magnezu - w surowicy;
<b>Badania podczas kwalifikowania do leczenia bewacyzumabem</b>	
potwierdzenie obecności mutacji aktywującej genu KRAS lub NRAS - w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI;	potwierdzenie obecności mutacji aktywującej genu KRAS lub NRAS <b>w eksonach 2., 3. i 4.</b> , – w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematu FOLFIRI;
oznaczenie stężenia: a) mocznika, b) kreatyniny, c) bilirubiny - w surowicy; 2) oznaczenie aktywności: a) transaminaz (AspAT, AIAT), b) dehydrogenazy mleczanowej (LDH) - w surowicy;	oznaczenie stężenia: a) <del>mocznika,</del> b) kreatyniny, c) bilirubiny - w surowicy; 2) oznaczenie aktywności: a) transaminaz (AspAT, AIAT), b) <del>dehydrogenazy mleczanowej (LDH)</del> - w surowicy;
<b>Badania przy kwalifikacji do leczenia afliberceptem:</b>	
oznaczenie stężenia: a) mocznika, b) kreatyniny, c) bilirubiny - w surowicy; 2) oznaczenie aktywności: a) transaminaz (AspAT, AIAT), b) dehydrogenazy mleczanowej (LDH) - w surowicy;	oznaczenie stężenia: a) <del>mocznika,</del> b) kreatyniny, c) bilirubiny - w surowicy; 2) oznaczenie aktywności: a) transaminaz (AspAT, AIAT), b) <del>dehydrogenazy mleczanowej (LDH)</del> w surowicy;
<b>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia cetuksymabem lub panitumumabem</b>	
oznaczenie aktywności: a) transaminaz (AspAT, AIAT), b) fosfatazy alkalicznej, c) magnezu - w surowicy;	oznaczenie aktywności: a) transaminaz (AspAT, AIAT), b) <del>fosfatazy alkalicznej,</del> c) <del>magnezu</del> - w surowicy;
<b>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia bewacyzumabem</b>	
oznaczenie aktywności: a) transaminaz (AspAT, AIAT), b) fosfatazy alkalicznej, - w surowicy;	oznaczenie aktywności: a) transaminaz (AspAT, AIAT), b) <del>fosfatazy alkalicznej,</del> - w surowicy;
<b>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia afliberceptem</b>	
oznaczenie aktywności: a) transaminaz (AspAT, AIAT), b) fosfatazy alkalicznej, - w surowicy;	oznaczenie aktywności: a) transaminaz (AspAT, AIAT), b) <del>fosfatazy alkalicznej,</del> - w surowicy;

### 3. Problem zdrowotny

#### 3.1. Problem zdrowotny

<b>Klasyfikacja ICD-10:</b>	C18 - Nowotwór złośliwy jelita grubego
	C19 - Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego
	C20 - Nowotwór złośliwy odbytnicy

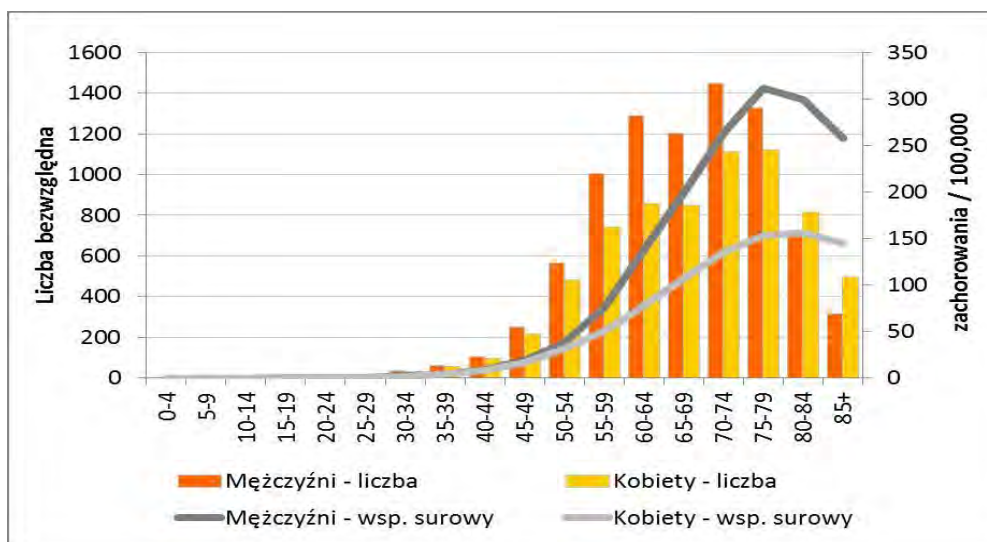
#### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Nowotwór jelita grubego (ang. *colorectal cancer*) jest to nowotwór występujący w obrębie **okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego i odbytnicy**. Rak jelita grubego rozwija się w większości przypadków na podłożu uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. raka *in situ*, CIS) w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego (po nacieku poza blaszkę właściwą błony śluzowej) <sup>1</sup>.

#### Epidemiologia

Nowotwory jelita grubego i odbytu są trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem u mężczyzn (660 000 przypadków, 10%) i drugim u kobiet (570 000 przypadków, 9%). Prawie 60% zachorowań występuje w krajach rozwiniętych. Różnice w częstości występowania między populacjami są ponad 10-krotne: największą częstość występowania notuje się w Australii i Nowej Zelandii oraz Europie Zachodniej, a najniższą w Afryce i Południowo-Centralnej Azji. Zachorowania występują około 2-krotnie częściej w populacji mężczyzn niż kobiet. Nowotwory jelita grubego są odpowiedzialne na świecie za 8% zgonów nowotworowych, co stanowi czwartą najczęstszą nowotworową przyczynę zgonu na świecie powodującą rocznie około 600000 zgonów (8%).

W Polsce pod względem częstości występowania, nowotwory jelita grubego zajmują 2. miejsce u obu płci (mężczyźni - 12,4%; kobiety - 10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego występuje po 50 roku życia (94%), przy czym ponad 75% zachorowań u obu płci przypada na populację osób starszych (po 60 roku życia). Ryzyko zachorowania raka jelita grubego wzrasta z wiekiem, przy czym u mężczyzn jest około 1,5-2 razy wyższe niż u kobiet.



Rysunek 1. Zachorowalność na nowotwory jelita grubego w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku

Źródło: KRN [<http://onkologia.org.pl/jelito-grube/>]

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, liczba zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego wynosiła w 2010 roku 15800, z czego u mężczyzn prawie 8700 i ponad 7100 u kobiet. Od 1980 roku nastąpił prawie 4-krotny wzrost liczby zachorowań u mężczyzn i około 3-krotny u kobiet.

<sup>1</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/jelito-grube/>, [dostęp: 01.04.2014]



Raka okrężnicy (C18) rozpoznano w Polsce w 2010 roku u 9120 osób (mężczyźni — 4819; kobiety — 4301) i odnotowano 7061 zgonów z tego powodu (mężczyźni — 3768; kobiety — 3293). Rak okrężnicy oraz esicy (C18–C19) w 2010 roku stanowił ponad 7,5% zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn i ponad 6,5% u kobiet. Rozpoznanie to dotyczyło 10 072 osób (5384 mężczyzn i 4688 kobiet), odnotowano 7379 zgonów (mężczyźni — 3944, kobiety — 3435)<sup>2</sup>.

**Tabela 2. Liczba zachorowań na nowotwory jelita grubego w Polsce w podziale na kody rozpoznawcze wg ICD 10 i płeć w 2011 roku (na podstawie danych z Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej Curie)**

ICD 10	Nazwa rozpoznania	Liczba zachorowań	
		Kobiety	Mężczyźni
C18	Nowotwór złośliwy okrężnicy	4381	4811
C19	Nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego	477	549
C20	Nowotwór złośliwy odbytnicy	2247	3461

### Etiologia i patogenezę

Około 90% raków jelita grubego rozwija się na podłożu gruczolaków (stanów przedrakowych) mających makroskopowo postać polipa, które ulegają w ciągu 7-12 lat przemianie nowotworowej (rozrostowi komórek nabłonkowych ze zmianami dysplastycznymi). Ryzyko rozwoju raka zależy od kształtu, wielkości, liczby oraz budowy histopatologicznej polipów. Największe ryzyko rozwoju raka występuje w przypadku polipów o budowie kosmkowej (*adenoma villosum*) i szacuje się na 29-70% przypadków, w gruczolakach cewkowych (*adenoma tubulare*) rak rozwija się w 5-10% przypadków. Ważne znaczenie obok budowy histologicznej ma również wielkość zmiany. W polipie o średnicy <1 cm ryzyko wykrycia raka wynosi około 1%, przy polipie 1-2 cm ryzyko wzrasta do 10%, dla polipów >2 cm wynosi 45%. Przyczyny powstawania raka jelita grubego nie zostały ostatecznie poznane<sup>3</sup>.

Wyróżnia się 4 kategorie czynników ryzyka zachorowania na raka jelita grubego:

- o epidemiologiczne - wiek (szczyt zapadalności przypada na 75. rż.), masa ciała i aktywność fizyczna (większa zapadalność u osób z nadwagą i wykazujących małą aktywność fizyczną), rasa biała, czynniki geograficzne (największa zapadalność w krajach północnej Europy);
- o jelitowe - występowanie raka jelita grubego wśród krewnych 1. stopnia (przy braku genetycznie uwarunkowanego zespołu), uwarunkowane genetycznie zespoły chorobowe prowadzące do rozwoju raka [zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej (FAP, *familial adenomatous polyposis*), dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością (HNPCC, *hereditary nonpolyposis colon cancer*)], występowanie w wywiadzie polipów gruczolakowych lub raka jelita grubego, stany zapalne jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz choroba Leśniowskiego-Crohna);
- o dietetyczne - zwiększona zawartość tłuszczów w posiłku (zwłaszcza nasyconych kwasów tłuszczowych); wpływ witamin, wapń (efekt protekcyjny), alkohol;
- o mieszane - obecność ureterosigmoidostomii (500-krotnie większe ryzyko rozwoju raka jelita grubego); przebiecie cholecystektomii lub radioterapii (RTH).

Rak jelita grubego powstaje i rozwija się w wyniku zmian zachodzących w genomie komórki w postaci mutacji prowadzących do niekontrolowanej proliferacji. Jego obecność może być związana z wystąpieniem błędów replikacji, przejawiających się tak zwanym fenotypem RER+ (*replication error positive*), związanym z mutacjami genów, między innymi *hMSH*, *hMLH1*, *PMS1* (tzw. *mismatch repair genes*, geny mutatorowe), odpowiedzialnych za naprawę uszkodzonego DNA. Ich uszkodzenie objawia się niestabilnością mikrosatelitarną (MSI, *microsatellite instability*)<sup>4</sup>.

### Klasyfikacja

Makroskopowo raki mogą przyjmować różne postacie. Klasyfikacja nowotworów Światowej Organizacji Zdrowia z 2010 r. wyróżnia następujące typy wzrostu: egzofityczny/grzybiasty z dominującym wzrostem do światła jelita, endofityczny/wrzodziejący z dominującym wzrostem wewnątrz ściany jelita, pierścieniowy z okrężnym zajęciem ściany jelita/zwiążący światło oraz typ rozległe naciekający. W praktyce spotyka się postacie mieszane,

<sup>2</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/jelito-grube/>, [dostęp: 07.05.2019]

<sup>3</sup> Kobus G., Łagoda K., Tyniewicka I., Częstość występowania raka i polipów jelita grubego u chorych zakwalifikowanych do diagnostycznej kolonoskopii, *Probl Hig Epidemiol* 2012;93(2):327-333.

<sup>4</sup> Polska Unia Onkologii, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu pokarmowego, 2013.

gdy na wymienione wzory nakłada się owrzodzenie. Zaobserwowano tendencję do częstszego występowania nowotworów o egzofitycznym typie wzrostu proksymalnie od zagięcia śledzionowego okrężnicy, natomiast dystalnie - typu endofitycznego lub okrężnego.

Klasyfikacja WHO (4. edycja) wprowadziła nowy podział histologiczny raka:

- gruczolakorak (*adenocarcinoma*);
  - gruczolakorak sitowaty typu czopiatego (cribriform comedo-type adenocarcinoma),
  - rak rdzeniasty (medullary carcinoma),
  - rak mikrobrodawkowaty (micropapillary carcinoma),
  - gruczolakorak śluzowy (mucinous adenocarcinoma)
  - gruczolakorak ząbkowany (serrated adenocarcinoma),
  - rak sygnetowatokomórkowy (signet ring cell carcinoma);
- rak gruczolowo-płaskonabłonkowy (adenosquamous carcinoma);
- rak wrzecionowatokomórkowy (spindle cell carcinoma);
- rak płaskonabłonkowy (squamous cell carcinoma);
- rak niezróżnicowany (undifferentiated carcinoma).

Gruczolakorak (*adenocarcinoma*) występuje w około 90% przypadków raka jelita grubego. Rzadsze warianty gruczolakoraka, poza odmienną budową charakteryzują się specyficznym profilem molekularnym. Niektóre podtypy mogą stanowić niezależne czynniki rokownicze, np. lepiej rokujący rak rdzeniasty czy gorzej rokujący rak sygnetowatokomórkowy.

Oprócz raka w jelicie grubym bardzo rzadko mogą występować inne nowotwory złośliwe lub potencjalnie złośliwe, takie jak guzy neuroendokryne, GIST (najczęściej w esicy, 1% wszystkich guzów typu GIST), mięsaki, chłoniaki (najczęściej B-komórkowe, głównie umiejscowione w kątnicy)<sup>5</sup>.

### Obraz kliniczny

Objawy raka jelita grubego zależą od jego lokalizacji i stopnia zaawansowania. Niezależnie od tych czynników, najczęściej występuje utajone krwawienie jelitowe i ból brzucha.

Do najczęstszych objawów raka odbytnicy i lewej połowy okrężnicy należy jawne krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i zmiana rytmu wypróżnień - biegunka z dużą ilością śluzu lub zaparcia. W raku odbytnicy można wyczuć guz podczas badania *per rectum*. Krwotoki lub perforacje zdarzają się rzadko. W 6 % przypadków rak jelita grubego zaczyna się objawami niedrożności<sup>6</sup>. Do nieprawidłowości stwierdzanych w badaniach laboratoryjnych należą: niedokrwistość mikrocytarna, podwyższone stężenie CEA (u 10–15% chorych wynik jest prawidłowy) oraz pozytywny wynik testu na obecność krwi utajonej w kale.

### Diagnostyka

Endoskopia (rektoskopia, sigmoidoskopia, kolonoskopia) stanowi podstawę diagnostyki raka jelita grubego — umożliwia wykrycie guza, pobranie wycinków oraz kontrolę pozostałej części jelita (guzy synchroniczne)<sup>7</sup>. Badanie histologiczne wycinka pobranego podczas kolonoskopii, a następnie całego wyciętego guza, jest podstawą do rozpoznania, określenia jego zróżnicowania oraz klasyfikacji<sup>8</sup>.

Do oceny zaawansowania procesu nowotworowego raka jelita grubego (w tym raka kątnicy, okrężnicy, esicy, zagięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy stosuje się klasyfikację TNM Międzynarodowej Unii do Walki z Rakiem (UICC). Obecnie obowiązuje 7. edycja z 2010 roku. System klasyfikacji TNM opiera się na 3 składowych: T – wielkości/rozległości guza pierwotnego; N – braku lub obecności oraz rozległości przerzutu do regionalnych węzłów chłonnych; M – braku lub obecności przerzutu odległego<sup>9</sup>.

**Tabela 3. Stopniowanie raków odbytnicy i okrężnicy oraz odsetki 5-letnich przeżyć po operacji**

Stopień	Klasyfikacja TNM	Opis	5-letnie przeżycie
0	Tis, N0, M0	rak ograniczony do błony śluzowej	100%
I	T1-T2, N0, M0	guz nieprzekraczający błony mięśniowej	85-100%

<sup>5</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/jelito-grube/>, [dostęp: 07.05.2019]

<sup>6</sup> Szczeklik A., Choroby wewnętrzne: Rak jelita grubego, tom I, Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, 2005, 831 - 833.

<sup>7</sup> Polska Unia Onkologii, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu pokarmowego, 2013.

<sup>8</sup> Szczeklik A., Choroby wewnętrzne: Rak jelita grubego, tom I, Kraków. Wyd. Medycyna Praktyczna, 2012:831-833

<sup>9</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/jelito-grube/>, [dostęp: 07.05.2019]

II	T3-T4, N0, M0	guz przekraczający ścianę jelita	50 - 80%
III	T1-T4, N1-N3	przerzuty w węzłach chłonnych	30 - 60%
IV	T1-T4, N0-N3, M1	przerzuty odległe	<5%

### Leczenie nowotworów złośliwych jelita grubego

Zasadniczym sposobem leczenia raka jelita grubego jest resekcja guza połączona z usunięciem okolicznych węzłów chłonnych. W celu optymalizacji terapii u części chorych z miejscowo i regionalnie zaawansowaną chorobą leczenie operacyjne powinno być skojarzone z chemioterapią lub w przypadku raka odbytnicy – z radioterapią albo radiochemioterapią.

- **Leczenie raka okrężnicy**

U chorych w stadium operacyjnym leczenie polega na resekcji części jelita z guzem i przynajmniej 5 cm marginesem oraz limfadenektomii obejmującej węzły chłonne do poziomu odejścia głównego naczynia tętniczego, a także węzły chłonne budzące podejrzenia obecności przerzutów. Podstawowym wskazaniem do stosowania leczenia uzupełniającego jest III stopień zaawansowania nowotworu. U chorych z tej grupy zawsze stosuje się uzupełniającą CTH, o ile nie występują przeciwwskazania wynikające z obecności schorzeń współistniejących lub oczekiwanej długości życia<sup>10</sup>.

**Tabela 4. Leczenie chorych na raka jelita grubego w stadium operacyjnym**

Stopień zaawansowania	Chirurgia	Chemioterapia uzupełniająca
0 (Tis N0 M0, T1 N0 M0)	Resekcja miejscowa lub polipektomia	Brak wskazań
I (T2 N0 M0)	Szeroka resekcja miejscowa z wytworzeniem zespolenia jelita	Brak wskazań
II (T3 N0 M0, T4 N0 M0)	Szeroka resekcja miejscowa z wytworzeniem zespolenia jelita	U chorych z czynnikami ryzyka
III (każde T N1-2 M0)	Szeroka resekcja miejscowa z wytworzeniem zespolenia jelita	Schemat dwulekowy z oksaliplatyną (FOLFOX, FLOX) lub schematy oparte o 5-FU (zalecane wlewy ciągłe) bądź doustne fluoropirymidyny (kapecytabina)

Po wyłącznym leczeniu chirurgicznym, u około 50% chorych w stadium operacyjnym dochodzi do nawrotu. Chemioterapia uzupełniająca zmniejsza ryzyko nawrotu w tej grupie o około 15%. Wobec ograniczonej wartości czynników rokowniczych problemem pozostaje dobór chorych do leczenia uzupełniającego. Wyniki dużych badań randomizowanych oraz metaanalizy tych badań wskazują na znamienne korzyści z chemioterapii uzupełniającej u chorych w stopniu III oraz w stopniu II z kategorii wysokiego ryzyka nawrotu. **Tę grupę definiują następujące kryteria:** niski stopień zróżnicowania histologicznego (G3 i G4), guz T4, naciekanie naczyń, zabieg chirurgiczny z powodu niedrożności, perforacja guza T3. dodatkowo lub niepewne marginesy, ocena patologiczna mniej niż 12 węzłów chłonnych.

Stwierdzenie jakiegokolwiek z wymienionych czynników u chorych w stopniu II stanowi wskazanie do chemioterapii uzupełniającej<sup>11</sup>.

**Tabela 5. Wybrane schematy chemioterapii i leki ukierunkowane molekularnie wykorzystywane w leczeniu raka jelita grubego (zalecenia PUO 2013)**

Schemat	Lek	Dawka	Częstość podawania
LVFU2	Folinian wapniowy w postaci racemicznej lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce	200 mg/m <sup>2</sup> we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, dzień 1. i 2.	co 14 dni
	Fluorouracyl	400 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> , dzień 1. i 2.	

<sup>10</sup> Polska Unia Onkologii, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu pokarmowego, 2013.

<sup>11</sup> Łacko A., Rak jelita grubego. Postępy Nauk Medycznych;2/2011:137-145

	Fluorouracyl	600 mg/m <sup>2</sup> we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h, dzień 1. i 2.	
<b>Kapecytabina</b>	Kapecytabina	1250 mg/m <sup>2</sup> <i>p.o.</i> 2 x razy dziennie, dzień 1.–14.	Co 21 dni
<b>FOLFOX-4</b>	Oksaliplatyna	85 mg/m <sup>2</sup> we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h jednocześnie z folinianem, dzień 1.	Co 14 dni
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej	200 mg/m <sup>2</sup> we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, dzień 1. i 2.	
	Fluorouracyl	400 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> , dzień 1. i 2.	
	Fluorouracyl	600 mg/m <sup>2</sup> we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h, dzień 1. i 2.	
<b>FOLFOXIRI</b>	Irynotekan	150 mg/m <sup>2</sup> we wlewie <i>i.v.</i> przez 30 min, dzień 1.	co 14 dni
	Oksaliplatyna	65 mg/m <sup>2</sup> we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h jednocześnie z folinianem, dzień 2.	
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej	200 mg/m <sup>2</sup> we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, dzień 2. i 3.	
	Fluorouracyl	400 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> , dzień 2. i 3.	
<b>FOLFIRI</b>	Fluorouracyl	600 mg/m <sup>2</sup> we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h, dzień 2. i 3.	co 14 dni
	Fluorouracyl	400 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> , dzień 1. i 2.	
	Fluorouracyl	600 mg/m <sup>2</sup> we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h, dzień 1. i 2.	
	Folinian wapniowy w postaci racemicznej lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce	200 mg/m <sup>2</sup> we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, dzień 1. i 2.	
<b>CAPOX (XELOX)</b>	Kapecytabina	850–1000 mg/m <sup>2</sup> <i>p.o.</i> 2 A dziennie, dzień 1.–14.	co 21 dni
	Oksaliplatyna	130 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> , dzień 1.	
<b>Monoterapia irynotekaniem</b>	Irynotekan	350 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> , dzień 1.	co 21 dni
<b>Bewacyzumab z FOLFOX-4 (w drugiej linii)</b>	Bewacyzumab FOLFOX-4	10 mg/kg wlew <i>i.v.</i> przez 30–90 min Dawki leków typowe	co 14 dni
<b>Cetuksymab (w trzeciej linii)</b>	Cetuksymab	Pierwsze podanie 400 mg/m <sup>2</sup> wlew <i>i.v.</i> przez 2 h, a następnie 250 mg/m <sup>2</sup> wlew <i>i.v.</i> przez 1 h	co 7 dni
<b>Panitumumab (w trzeciej linii)</b>	Panitumumab	6 mg/kg wlew <i>i.v.</i> przez 1 h	co 14 dni

## Leczenie raka odbytnicy

Leczenie chorych na raka odbytnicy wymaga współdziałania chirurga, radioterapeuty, onkologa klinicznego, radiologa i patologa — szczególnie ważna, poza chirurgią, jest rola radioterapii (RTH). Standardową metodą leczenia chirurgicznego raka odbytnicy jest całkowite wycięcie mezorektum (ang. Total mesorectal excision – TME) albo wycięcie miejscowe (z dostępu przez odbył z dostępu tylnego albo drogą endoskopową (ang. Endoscopic microdissection – TEM)). Samodzielne leczenie operacyjne jest zalecane wyłącznie u chorych z nowotworem we wczesnym zaawansowaniu (T1-2, niektóre przypadki T3, N0). Większe zaawansowanie miejscowe guzów zlokalizowanych poniżej załamka otrzewnej: cecha T3-T3b w badaniu rezonansem magnetycznym (MR) oraz niektóre przypadki T4 (naciek ograniczony do pochwy lub otrzewnej, N0), stanowi wskazanie do radio- lub radiochemioterapii przedoperacyjnej, która zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego. Prosty i dobrze tolerowanym schematem napromieniania jest podanie 25 Gy w 5 frakcjach po 5 Gy. Porównywalną skuteczność ma wydłużona radioterapia (46-59 Gy we frakcjach 1,8-2 Gy) samodzielnie lub w skojarzeniu z chemioterapią z 5-FU.

Roli uzupełniającej CTH w raku odbytnicy nie zdefiniowano — stosuje się ją jednak na ogół w tym samym wskazaniu jak w raku okrężnicy, zwłaszcza u chorych poddawanych tylko przedoperacyjnej RTH. Łączny czas trwania leczenia systemowego (przedoperacyjnej lub pooperacyjnej CRTH — jeśli były stosowane — oraz uzupełniającej CTH) nie powinien przekraczać 6 miesięcy. Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi jedyną możliwością adiuwantowej CTH jest podawanie fluorouracylu i folinianu wapniowego — najlepiej w postaci wydłużonych wlewów dożylnych.

Zasady leczenia chirurgicznego choroby przerzutowej są podobne jak raka okrężnicy. U chorych na uogólnionego raka odbytnicy, których przewidywany czas przeżycia nie przekracza 3 miesięcy,

---

należy wykonać paliatywne zabiegi endoskopowe (udrażniające, tamujące krwawienie) w zależności od dominujących objawów. Jeżeli spodziewany czas przeżycia jest dłuższy, należy rozważyć paliatywne leczenie operacyjne (wycięcie ogniska pierwotnego lub wyłonienie stomii), gdy chory zgłasza dolegliwości. Alternatywnym postępowaniem może być paliatywne napromienianie okolicy guza pierwotnego i po krótkiej przerwie rozpoczęcie chemioterapii paliatywnej<sup>12,13</sup>.

### **Rokowanie**

Rokowanie w raku jelita grubego zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji. Przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi ~45% (w Polsce tylko 25%)<sup>14</sup>.

---

<sup>12</sup> Polska Unia Onkologii, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu pokarmowego, 2013.

<sup>13</sup> Łacko A., Rak jelita grubego. Postępy Nauk Medycznych;2/2011:137-145

<sup>14</sup> Szczeklik A., Choroby wewnętrzne: Rak jelita grubego, tom I, Kraków. Wyd. Medycyna Praktyczna, 2012:831-833.

## 4. Ocena proponowanych zmian

Niniejsze opracowanie dotyczy oceny proponowanych zmian w programie lekowym „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”.

Ze względu na ograniczony czas, jaki Agencja otrzymała na dokonanie opracowania, zakres zlecenia ograniczono do analizy światowych (NCCN, ESMO) i polskich (PTOK) wytycznych praktyki klinicznej oraz charakterystyk produktów leczniczych Avastin, Erbitux, Vectibix, Zaltrap.

### 4.1. Rekomendacje kliniczne oraz informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego

W poniższej tabeli zestawiono proponowane zmiany zapisów wprowadzonych do programu lekowego B.4 „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)” oraz odniesienie się do wytycznych klinicznych i charakterystyk produktów leczniczych Avastin, Erbitux, Vectibix, Zaltrap.

W opracowaniu uwzględniono następujące wytyczne:

- wytyczne amerykańskie *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2019 roku;
- wytyczne europejskie *European Society of Medical Oncology* (ESMO) z 2018 roku;
- wytyczne *Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej*. (PTOK) z 2015 roku.

**Tabela 6. Ocena proponowanych zmian do programu lekowego B.4 „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)” na podstawie rekomendacji klinicznych NCCN, ESMO, PTOK oraz informacji z Charakterystyki Produktu Leczniczego Avastin, Erbitux, Vectibix, Zaltrap**

Numer zmiany	Obecny zapis	Proponowana zmiana	Rekomendacje kliniczne	ChPL
<b>Dawkowanie cetuksymabu</b>				
1	Chemioterapia według schematu FOLFIRI: 1) irynotekan 180 mg/m <sup>2</sup> dożylnie we wlewie trwającym 30-90 minut-dzień 1.; 2) folinian wapniowy w postaci racemicznej 200 mg/m <sup>2</sup> lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce (50% dawki racematu) we wlewie trwającym 2 godziny - dzień 1. i 2.; 3) fluorouracyl 400 mg/m <sup>2</sup> dożylnie we wstrzyknięciu i następnie 600 mg/m <sup>2</sup> we wlewie trwającym 22 godziny - dzień 1. i 2.	<b>Usunięcie zapisu.</b>	<u>W wytycznych NCCN 2019 przedstawiono następujący schemat FOLFIRI:</u> 1) irynotekan 180 mg/m <sup>2</sup> dożylnie we wlewie trwającym 30-90 minut-dzień 1.; 2) leukoworyna 400 mg/m <sup>2</sup> (leukoworyna 400 mg/m <sup>2</sup> jest równoważna dawce lewoleukoworyny 200 mg/m <sup>2</sup> ) wlew dożylny, wlew dopasowany do czasu trwania infuzji irynotekanu, dzień 1 3) fluorouracyl 400 mg/m <sup>2</sup> dożylnie we wstrzyknięciu, dzień 1, następnie 1200 mg/m <sup>2</sup> /dzień x 2 dni (ogółem 2400 mg/m <sup>2</sup> przez 46-48 godzin) ciągła infuzja Powtarzać co 2 tygodnie. <u>W wytycznych ESMO 2018 przedstawiono następujący schemat FOLFIRI:</u> 1) irynotekan 150-180 mg/m <sup>2</sup> dożylnie we wlewie trwającym 30-90 minut-dzień 1.; 2) leukoworyna 400 mg/m <sup>2</sup> , wlew dożylny, dzień 1	W ChPL Erbitux (cetuksymab) wskazano, iż Erbitux należy stosować w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnik wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dzikiego: <ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie,</li> <li>• w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFOX,</li> <li>• w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatynie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu.</li> </ul>

Numer zmiany	Obecny zapis	Proponowana zmiana	Rekomendacje kliniczne	ChPL
			<p>3) 5-fluorouracyl 400 mg/m<sup>2</sup> dożylnie we wstrzyknięciu, dzień 1, następnie 2400 mg/m<sup>2</sup>/ przez 46-48 godzin ciągła infuzja Powtarzać co 2 tygodnie. <u>W rekomendacja PTOK 2015 przedstawiono następujący schemat FOLFIRI:</u> Cetuksymab z FOLFIRI: Pierwsze podanie 400 mg/m<sup>2</sup> wlew i.v. przez 2h, następnie 250 mg/m<sup>2</sup> wlew i.v. przez 1 godz. dzień 1. przed FOLFIRI, co 7 dni (FOLFIRI co 14 dni) (FOLFIRI: Fluorouracyl 400 mg/m<sup>2</sup> i.v., dzień 1. i 2, Fluorouracyl 600 mg/m<sup>2</sup> we wlewie i.v. przez 22h, dzień 1. i 2, Folinian wapniowy w postaci racemicznej 200 mg/m<sup>2</sup> we wlewie i.v. przez 2h, dzień 1. i 2, Irynotekan 180 mg/m<sup>2</sup> we wlewie i.v. przez 30-90 min, dzień 1, co 14 dni)</p>	
2	<p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jeżeli przerwano stosowanie cetuksymabu to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p>	<p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jeżeli przerwano stosowanie cetuksymabu, <b><u>z powodu działań niepożądanych</u></b> to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p>	<p>W wytycznych NCCN 2019, ESMO 2018 i PTOK 2015 nie odniesiono się do proponowanego zapisu.</p>	<p>W ChPL Erbitix nie określono maksymalnego czasu do podania kolejnej dawki leku z powodu działań niepożądanych.</p>
3	<p><b>Brak zapisu.</b></p>	<p>W przypadku uzyskania w co najmniej dwóch kolejnych ocenach obrazowych obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji na leczenie pierwszej linii, chemioterapię można przerwać całkowicie lub częściowo (monoterapia fluoropirymidyną) pod warunkiem kontynuowania oceny odpowiedzi zgodnie z zapisami programu. Po stwierdzeniu progresji choroby leczenie może być wznowione, o ile nadal spełnione są kryteria kwalifikowania (z wykluczeniem punktu nr 4 – brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej).</p>	<p><u>W rekomendacjach ESMO 2018</u> odnaleziono następującą informację: u pacjentów, u których rozpoczęto leczenie schematami zawierającymi cetuksymab preferowanym leczeniem podtrzymującym jest wstrzymanie leczenia bądź mniej intensywnej terapia. <u>W rekomendacji PTOK 2015</u> odnaleziono ogólną informację dot. przerwania i wznowienia leczenia klasyczną chemioterapią, a także schematu FOLFOX, natomiast w PL cetuksymab jest stosowany z FOLFIRI. „Wydaje się także, że CTH nie musi być kontynuowana aż do momentu progresji lub nieakceptowanej toksyczności — racjonalnym postępowaniem w przypadku braku dynamiki zmian nowotworowych może być przerwanie leczenia i jego ponowienie w momencie progresji.”</p>	<p>Brak odniesień do proponowanych zmian w ChPL Erbitix. Zaleca się kontynuowanie leczenia cetuksymabem do czasu progresji choroby podstawowej.</p>

Numer zmiany	Obecny zapis	Proponowana zmiana	Rekomendacje kliniczne	ChPL
<b>Dawkowanie panitumumabu</b>				
<b>4</b>	<p>Chemioterapia według schematu FOLFOX-4</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) oksaliplatyna 85 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny – dzień 1.;</li> <li>2) folinian wapniowy w postaci racemicznej 200 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce (50% dawki racematu) dożylnie we wlewie 2 godziny – dzień 1. i 2.,</li> <li>3) fluorouracyl 400 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wstrzyknięciu, a następnie 600 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 22 godziny - dzień 1. i 2. (całkowita dawka fluorouracylu - 2000 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w ciągu 48 godzin).</li> </ol>	<b>Usunięcie zapisu.</b>	<p><u>W wytycznych NCCN 2019 brak informacji o schemacie FOLFOX-4.</u> <u>W wytycznych NCCN 2019 przedstawiono następujący schemat:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mFOLFOX 6 <ol style="list-style-type: none"> <li>1) oksaliplatyna 85 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny – dzień 1. (oksalipatynę można podawać w infuzji przez ponad 2 godziny lub w krótszym czasie z szybkością 1 mg / m<sup>2</sup> / min. Wlew leukoworyny powinien być zgodny z czasem infuzji oksaliplatyny);</li> <li>2) leukoworyna (leukoworyna 400 mg/m<sup>2</sup> jest odpowiednikiem lewoleukoworyny 200 mg/m<sup>2</sup>) 400 mg/m<sup>2</sup> wlew dożylny, dzień 1)</li> <li>3) fluorouracyl 400 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wstrzyknięciu, a następnie 1200 mg/m<sup>2</sup> x 2 dni (całkowita dawka fluorouracylu - 2400 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w ciągu 46-48 godzin).</li> </ol> <p>Powtarzać co 2 tygodnie</p> </li> <li>• mFOLFOX 7 <ol style="list-style-type: none"> <li>1) oksaliplatyna 85 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny – dzień 1. (oksalipatynę można podawać w infuzji przez ponad 2 godziny lub w krótszym czasie z szybkością 1 mg / m<sup>2</sup> / min. Wlew leukoworyny powinien być zgodny z czasem infuzji oksaliplatyny);</li> <li>2) leukoworyna (leukoworyna 400 mg/m<sup>2</sup> jest odpowiednikiem lewoleukoworyny 200 mg/m<sup>2</sup>) 400 mg/m<sup>2</sup> wlew dożylny, dzień 1;</li> <li>3) fluorouracyl 1200 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wstrzyknięciu x 2 dni, (całkowita dawka fluorouracylu - 2400 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w ciągu 46-48 godzin).</li> </ol> <p>Powtarzać co 2 tygodnie</p> </li> </ul> <p><u>W wytycznych ESMO 2018 przedstawiono następujący schemat:</u> FOLFOX4 + panitumumab:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) oksaliplatyna 85 mg/m<sup>2</sup> dożylnie, dzień 1</li> <li>2) leukoworyna 400 mg/m<sup>2</sup>, dzień 1</li> </ol>	<p>W ChPL Vectibix (panitumumab) wskazano, iż Vectibix należy stosować u dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (ang. metastatic colorectal cancer, mCRC) i z genami RAS bez mutacji (typ dziki):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w pierwszym rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX lub FOLFIRI;</li> <li>• w drugim rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFIRI u pacjentów, którzy otrzymywali w pierwszym rzucie chemioterapię opartą na fluoropirymidynie (z wyłączeniem irynotekanu);</li> </ul> <p>w monoterapii po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan.</p>



Numer zmiany	Obecny zapis	Proponowana zmiana	Rekomendacje kliniczne	ChPL
			<p>3) 5-fluorouracyl 400 mg/m<sup>2</sup> dożylnie we wstrzyknięciu, następnie 600 mg/m<sup>2</sup> przez 24h dożylnie w ciągłej infuzji 1 i 2 dnia.</p> <p>W wytycznych ESMO 2018 przedstawiono również schemat mFOLFOX6</p> <p><u>W wytycznych PTOK 2015 przedstawiono następujący schemat:</u></p> <p>Panitumumab + FOLFOX-4: 6 mg/kg wlew i.v. przez 1 h dzień 1, przed FOLFOX-4, co 14 dni.</p> <p>(FOLFOX-4: Oksaliplatyna 85 mg/m<sup>2</sup> we wlewie i.v. przez 2 h jednocześnie z folinianem, dzień 1, Folinian wapniowy w postaci racemicznej<sup>^</sup> 200 mg/m<sup>2</sup> we wlewie i.v. przez 2 h, dzień 1. i 2, Fluorouracyl 400 mg/m<sup>2</sup> i.v., dzień 1. i 2 lub Fluorouracyl 600 mg/m<sup>2</sup> we wlewie i.v. przez 22 h, dzień 1. i 2. Co 14 dni).</p>	
5	<p>Panitumumab - stosowany w odstępach 14-dniowych.</p> <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jeżeli przerwano stosowanie panitumumabu, to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p>	<p>Panitumumab - stosowany w odstępach 14-dniowych.</p> <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkowanie leku należy dostosować do wytycznych zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jeżeli przerwano stosowanie panitumumabu <b>z powodu działań niepożądanych</b>, to maksymalny czas do podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 8 tygodni.</p>	<p>W wytycznych NCCN 2019, ESMO 2018 i PTOK 2015 nie odniesiono się do proponowanego zapisu.</p>	<p>W ChPL Vectibix nie określono maksymalnego czasu do podania kolejnej dawki leku z powodu działań niepożądanych.</p> <p>Wskazano jedynie, iż w przypadku wystąpienia u pacjenta reakcji skórnej stopnia 3. (wg CTCAE wersja 4.) należy zaprzestać podawania leku, gdy po wstrzymaniu podania 1 lub 2 dawek nadal występuje reakcja skórna 3. stopnia</p>
6	<p><b>Brak zapisu.</b></p>	<p>W przypadku uzyskania w co najmniej dwóch kolejnych ocenach obrazowych obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji na leczenie pierwszej linii, chemioterapię można przerwać całkowicie lub częściowo (monoterapia fluoropirymidyną) pod warunkiem kontynuowania oceny odpowiedzi zgodnie z zapisami programu.</p> <p>Po stwierdzeniu progresji choroby leczenie może być wznowione, o ile nadal spełnione są kryteria kwalifikowania (z wykluczeniem punktu 4 - brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej).</p>	<p><u>W rekomendacji PTOK 2015</u> odnaleziono ogólną informację dot. przerwania i wznowienia leczenia klasyczną chemioterapią, a także schematu FOLFOX, natomiast w PL cetuksymab jest stosowany z FOLFIRI „Wydaje się także, że CTH nie musi być kontynuowana aż do momentu progresji lub nieakceptowanej toksyczności — racjonalnym postępowaniem w przypadku braku dynamiki zmian nowotworowych może być przerwanie leczenia i jego ponowienie w momencie progresji.”</p> <p>W wytycznych NCCN 2019 podkreślono, że w przypadku choroby w I stopniu zaawansowania obrazowanie nie jest rutynowo wskazane i powinno wynikać z przebiegu choroby i pojawiających się problemów klinicznych.</p>	<p>Brak odniesień do proponowanych zmian w ChPL.</p>

Numer zmiany	Obecny zapis	Proponowana zmiana	Rekomendacje kliniczne	ChPL
<b>Dawkowanie bewacyzumabu</b>				
<b>7</b>	<p>Chemioterapia według schematu FOLFOX-4:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) oksaliplatyna 85 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny - dzień 1.;</li> <li>2) folinian wapniowy w postaci racemicznej 200 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce (50% dawki racematu) dożylnie we wlewie 2godziny-dzień 1. i 2.;</li> <li>3) fluorouracyl 400 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wstrzyknięciu, a następnie 600 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 22godziny - dzień 1. i 2. (całkowita dawka fluorouracylu - 2000 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w ciągu 48 godzin).</li> </ol>	<b>Usunięcie zapisu.</b>	<p>NCCN 2019 – patrz komentarz 4. <u>W wytycznych ESMO 2018 przedstawiono następujący schemat:</u> FOLFOX4 + bevacizumab</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) oksaliplatyna 85 mg/m<sup>2</sup> dożylnie, dzień 1</li> <li>2) leukoworyna 400 mg/m<sup>2</sup>, dzień 1</li> <li>3) 5-fluorouracyl 400 mg/m<sup>2</sup> dożylnie we wstrzyknięciu, następnie 600 mg/m<sup>2</sup> przez 24h dożylnie w ciągłej infuzji 1 i 2 dnia</li> </ol> <p>W wytycznych ESMO 2018 przedstawiono również schemat mFOLFOX6 <u>W wytycznych PTOK 2015 przedstawiono następujący schemat:</u> Bewacyzumab z FOLFOX-4 (w drugiej linii) 10 mg/kg wlew i.v. przez 30–90 min, dawki leków typowe, co 14 dni. FOLFOX-4 (Oksaliplatyna 85 mg/m<sup>2</sup> we wlewie i.v. przez 2 h jednocześnie z folinianem, dzień 1, Folinian wapniowy w postaci racemicznej<sup>^</sup> 200 mg/m<sup>2</sup> we wlewie i.v. przez 2 h, dzień 1. i 2, Fluorouracyl 400 mg/m<sup>2</sup> i.v., dzień 1. i 2 lub Fluorouracyl 600 mg/m<sup>2</sup> we wlewie i.v. przez 22 h, dzień 1. i 2. Co 14 dni).</p>	<p>W ChPL Avastin (bewacyzumab) wskazano, iż Avastin należy stosować w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.</p>
<b>8</b>	<b>Brak zapisu.</b>	<p>W przypadku uzyskania w co najmniej dwóch kolejnych ocenach obrazowych obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji na leczenie pierwszej linii, chemioterapię można przerwać całkowicie lub częściowo (monoterapia fluoropirymidyną) pod warunkiem kontynuowania oceny odpowiedzi zgodnie z zapisami programu. Po stwierdzeniu progresji choroby leczenie może być wznowione, o ile nadal spełnione są kryteria kwalifikowania (z wykluczeniem punktu nr 4 - brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej).</p>	<p><u>W wytycznych NCCN 2019 w części dot. „dyskusja aktualizacja w toku” odnaleziono następujące informacje:</u> Badanie AIO 0207 jest otwartym fazy III badaniem, w którym randomizowano 472 pacjentów, u których choroba nie postępowała po terapii indukcyjnej FOLFOX / bevacizumab lub CAPEOX / bevacizumab do braku leczenia podtrzymującego lub leczenia podtrzymującego fluoropirymidyną / bewacyzumab lub sam bewacyzumab. Protokół badania obejmował ponowne wprowadzenie terapii podstawowej po pierwszej progresji. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do niepowodzenia strategii, zdefiniowany jako czas od randomizacji do drugiej progresji, zgon i rozpoczęcie leczenia nowym lekiem. Po okresie obserwacji wynoszącym 17 miesięcy (mediana), średni czas niepowodzenia strategii wyniósł 6,4 miesiąca (95%CI: 4,8-7,6) dla grupy nieleczonej i 6,9 miesiąca (95%CI: 6,1-8,5) dla grupy leczonej</p>	<p>Brak odniesień do proponowanych zmian w ChPL. Zgodnie z ChPL Avastin zaleca się prowadzenie leczenia aż do wystąpienia progresji choroby zasadniczej lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</p>

Numer zmiany	Obecny zapis	Proponowana zmiana	Rekomendacje kliniczne	ChPL
			<p>fluoropirymidyna / bewacyzumab i 6,1 miesiąca (95%CI: 5,3-7,4) dla grupy otrzymującej monoterapię bewacyzumabem. W porównaniu do terapii skojarzonej fluoropirymidyna / bewacyzumab, sam bewacyzumab nie był gorszy (non-inferior). Około jedna trzecia uczestników badania otrzymała terapię reindukcyjną. OS był jednym z drugorzędowych punktów końcowych dla którego nie zaobserwowano istotnej różnicy między ramionami badania.</p> <p>PRODIGE 9 jest randomizowanym badaniem III fazy, w którym badano efekt terapii podtrzymującej przy udziale bewacyzumabu w porównaniu z brakiem leczenia w trakcie okresu wolnego od chemioterapii po chemioterapii indukcyjnej złożonej z 12 cykli FOLFIRI + bewacyzumab. Średni czas obserwacji w obu grupach wyniósł 15 miesięcy. PFS wyniósł 9,2 i 8,9 miesiąca, a OS 21,7 i 22,0 miesięcy odpowiednio dla grupy leczonej bewacyzumabem i braku leczenia. Wniosek z badania: terapia podtrzymująca z udziałem bewacyzumabu nie poprawiła wyników.</p> <p>Kolejne badanie to RCT III fazy (SAKK 41/06), które dotyczyło oceny monoterapii bewacyzumabu jako terapii podtrzymującej po CTH pierwszej linii z udziałem bewacyzumabu. Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas do progresji, który nie został osiągnięty (4,1 miesiąca dla kontynuacji bewacyzumabem vs. 2,9 miesiąca dla braku kontynuacji leczenia; [HR= 0,74 (95%CI: 0,58-0,96)]; nie zaobserwowano różnic w OS (odpowiednio 25,4 mies. vs. 23,8 mies.; [HR= 0,83 (95%CI: 0,63-1,1; P = 0,2)]. W związku z tym nie wykazano niższości dla porównania braku leczenia z leczeniem podtrzymującym bewacyzumabem.</p> <p><u>W wytycznych ESMO 2018 odnaleziono następującą informację:</u></p> <p>U pacjentów otrzymujących jako terapię indukcyjną fluoropirymidynę, oksaliplatynę i terapię bewacyzumabem leczenie podtrzymujące powinno być rozważone po 16-24 tygodniach. Optymalne leczenie podtrzymujące to połączenie fluoropirymidyny (plus bewacyzumab).</p> <p>Bewacyzumab jako monoterapia nie jest zalecana [siła dowodów I, B]. Początkowa terapia indukcyjna lub terapia drugiego rzutu musi być wprowadzona po</p>	

Numer zmiany	Obecny zapis	Proponowana zmiana	Rekomendacje kliniczne	ChPL
			<p>badaniach radiologicznych lub przy pierwszych objawach progresji. Jeśli wdrożono ponowne wcześniejsze leczenie, ponowne wprowadzenie początkowej terapii indukcyjnej powinno być częścią całej strategii leczenia [siła dowodów III, B].</p> <p><u>W rekomendacji PTOK 2015</u> odnaleziono ogólną informację dot. przerwania i wznowienia leczenia klasyczną chemioterapią, a także schematu FOLFOX, natomiast w PL cetuksymab jest stosowany z FOLFIRI „Wydaje się także, że CTH nie musi być kontynuowana aż do momentu progresji lub nieakceptowanej toksyczności — racjonalnym postępowaniem w przypadku braku dynamiki zmian nowotworowych może być przerwanie leczenia i jego ponowienie w momencie progresji.”</p> <p>W wytycznych NCCN 2019 podkreślono, że w przypadku choroby w I stopniu zaawansowania obrazowanie nie jest rutynowo wskazane i powinno wynikać z przebiegu choroby i pojawiających się problemów klinicznych.</p>	
<b>Dawkowanie Afiberceptu</b>				
<b>9</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) irynotekan 180 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 90 minut - dzień 1; 2</li> <li>2) kwas folinowy 400 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny – dzień 1; 2</li> <li>3) fluorouracyl 400 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dożylnie we wstrzyknięciu, a następnie 2 400 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w ciągłej infuzji dożylnej trwającej przez 46 godzin.</li> </ol>	<b>Usunięcie zapisu.</b>	<p><u>W wytycznych NCCN 2019 afibercept jest zalecany w skojarzeniu m.in. ze schematem FOLFIRI:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) irynotekan 180 mg/m<sup>2</sup> dożylnie we wlewie trwającym 30-90 minut-dzień 1.;</li> <li>2) leukoworyna (leukoworyna 400 mg/m<sup>2</sup> jest odpowiednikiem lewoleukoworyny 200 mg/m<sup>2</sup>) 400 mg/m<sup>2</sup> wlew dożylny, wlew dopasowany do czasu trwania infuzji irynotekanu, dzień 1</li> <li>3) fluorouracyl 400 mg/m<sup>2</sup> dożylnie we wstrzyknięciu, dzień 1, następnie 1200 mg/m<sup>2</sup>/dzień x 2 dni (ogółem 2400 mg/m<sup>2</sup> przez 46-48 godzin) ciągła infuzja</li> </ol> <p>Powtarzać co 2 tygodnie.</p> <p><u>W wytycznych ESMO 2018 przedstawiono następujący schemat:</u></p> <p>FOLFIRI + afibercept</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) irynotekan 150-180 mg/m<sup>2</sup> dożylnie we wlewie trwającym 30-90 minut-dzień 1.;</li> <li>2) leukoworyna 400 mg/m<sup>2</sup> wlew dożylny, dzień 1</li> <li>3) 5-fluorouracyl 400 mg/m<sup>2</sup> dożylnie we wstrzyknięciu, dzień 1, następnie 2400 mg/m<sup>2</sup>/ przez 46-48 godzin ciągła infuzja</li> <li>4) ziv- afl bercept 4 mg/kg i.v przez 60 min, dzień 1</li> </ol>	<p>W ChPL Zaltrap (afibercept) wskazano, iż Zaltrap należy stosować w skojarzeniu z irynotekaniem/ 5-fluorouracylem/kwasem folinowym (schemat chemioterapii FOLFIRI) u dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami (ang. metastatic colorectal cancer, MCRC), w przypadku oporności lub progresji choroby po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatynę.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>W skład schematu FOLFIRI wchodzi podanie irynotekanu w dawce 180 mg/m<sup>2</sup> pc. w infuzji dożylnej przez 90 minut i równocześnie kwasu folinowego (roztwór racemiczny) w dawce 400 mg/m<sup>2</sup> pc. w infuzji dożylnej przez 2 godziny w dniu 1. przy użyciu wenflonu dożylnego typu Y, po czym podaje się 5-fluorouracyl (5-FU) w dawce 400 mg/m<sup>2</sup> pc. w bolusie dożylnym, a następnie 5-FU w dawce 2400 mg/m<sup>2</sup> pc. w ciągłej infuzji dożylnej przez 46 godzin.</p>

Numer zmiany	Obecny zapis	Proponowana zmiana	Rekomendacje kliniczne	ChPL
			<p><u>W wytycznych PTOK 2015 przedstawiono następujący schemat:</u></p> <p>Aflibercept z FOLFIRI (w drugiej linii) 4 mg/kg wlew i.v. przez 1 h dzień 1. przed FOLFIRI, co 14 dni.</p> <p>(FOLFIRI: Fluorouracyl 400 mg/m<sup>2</sup> i.v., dzień 1. i 2, Fluorouracyl 600 mg/m<sup>2</sup> we wlewie i.v. przez 22 h, dzień 1. i 2, Folinian wapniowy w postaci racemicznej<sup>^</sup> 200 mg/m<sup>2</sup> we wlewie i.v. przez 2 h, dzień 1. i 2, Irynotekan 180 mg/m<sup>2</sup> we wlewie i.v. przez 30-90 min, dzień 1, co 14 dni).</p>	
<b>Leczenie pierwszej linii chorych na zaawansowanego raka jelita grubego z wykorzystaniem substancji czynnej bewacyzumab - Kryteria kwalifikowania</b>				
<b>10</b>	<p>potwierdzona obecność aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI;</p>	<p>potwierdzona obecność aktywującej mutacji genu KRAS lub NRAS <b>(w eksonach 2., 3. i 4. obu genów)</b> - w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią FOLFIRI;</p>	<p><u>W wytycznych NCCN 2019 odnaleziono następującą informację:</u></p> <p>U każdego pacjenta z przerzutowym rakiem jelita grubego powinna być zidentyfikowana za pomocą sekwencjonowania nowej generacji (NGS) mutacja aktywująca w genie RAS (KRAS i NRAS) oraz BRAF. Pacjenci z jakąkolwiek znaną mutacją KRAS (ekson 2, 3, 4) lub mutacją NRAS (ekson 2, 3, 4) nie powinni być leczeni cetuksymabem i panitumumabem.</p> <p><u>W wytycznych ESMO 2018 odnaleziono następujący zapis:</u></p> <p>Testy RAS powinny być przeprowadzane u wszystkich pacjentów podczas diagnozowania przerzutowego raka jelita grubego (mCRC). Analiza RAS powinna obejmować co najmniej eksony 2, 3 i 4 w genie KRAS (kodony 12, 13, 59, 61, 117 i 146) oraz eksony 2, 3 i 4 w genie NRAS (kodony 12, 13, 59, 61 i 117).</p> <p>Ponadto wspomniano, iż mutacje w genie RAS są silnym negatywnym predyktorem skuteczności terapii przeciwciałami EGFR (cetuksymab i panitumumab).</p> <p>Dla pacjentów z niezmutowanym genem RAS zastosowanie dwóch cytotoksycznych leków plus przeciwciała EGFR jest preferowaną opcją, chociaż zastosowanie dwóch cytotoksycznych leków plus bewacyzumabu jest ważną opcją alternatywną. Połączenie 3 cytotoksyków plus / minus bewacyzumab może być alternatywą dla pacjentów bez i z mutacją. Natomiast dla pacjentów z mutacjami w genie RAS zastosowanie dwóch cytotoksycznych leków plus bewacyzumabu jest preferowaną opcją.</p>	<p>Brak odniesień do proponowanych zmian w ChPL Avastin. W ChPL Avastin brak jest jakichkolwiek zapisków odnoszących się do określenia stanu genów RAS.</p>

Numer zmiany	Obecny zapis	Proponowana zmiana	Rekomendacje kliniczne	ChPL
			<p><u>W wytycznych PTOK 2015 odnaleziono następująca informację na temat potwierdzenia obecności mutacji w genach KRAS i NRAS:</u></p> <p>„W związku ze stosowaniem leczenia anty-EGFR u chorych na przerzutowego raka jelita grubego często zachodzi potrzeba zbadania czynnika predykcyjnego dla tej terapii — określenia stanu genów RAS metodami molekularnymi (wykluczenie mutacji aktywujących w eksonach 2.–4. KRAS i NRAS) oraz dodatkowo (wymóg formalny dla cetuksymabu bez rzeczywistego znaczenia predykcyjnego) immunohistochemicznego potwierdzenia obecności białka EGFR (za dodatni przyjmuje się odczyn dotyczący <math>\geq 1\%</math> komórek).”</p> <p>Ponadto odnaleziono informację, że” dla bewacyzumabu, afliberceptu i regorafenibu nie ma żadnych czynników predykcyjnych. Aby rozpocząć leczenie cetuksymabem lub panitumumabem, konieczne jest wykazanie prawidłowych genów RAS (ok. 45% chorych ma mutację aktywującą genu KRAS lub NRAS i terapia jest u nich nieskuteczna) oraz dodatkowo obecności EGFR w przynajmniej 1% komórek raka (wymóg rejestracyjny dla cetuksymabu).”</p>	
<b>Badania podczas kwalifikowania do leczenia cetuksymabem lub panitumumabem</b>				
11	<p>oznaczenie stężenia:</p> <p>a) mocznika, b) kreatyniny, c) bilirubiny</p> <p>- w surowicy;</p> <p>2) oznaczenie stężenia:</p> <p>a) transaminaz (AspAT, AIAT), b) dehydrogenazy mleczanowej (LDH) c) magnezu</p> <p>- w surowicy;</p>	<p>oznaczenie stężenia:</p> <p>a) <b>mocznika</b>, b) kreatyniny, c) bilirubiny</p> <p>- w surowicy;</p> <p>2) oznaczenie stężenia:</p> <p>a) transaminaz (AspAT, AIAT), b) <b>dehydrogenazy mleczanowej (LDH)</b> c) magnezu</p> <p>- w surowicy;</p>	<p>W wytycznych NCCN 2019, ESMO 2018 i PTOK 2015 nie odnaleziono informacji dotyczących oznaczenia stężenia parametrów diagnostycznych zalecanych podczas kwalifikowania do leczenia pacjentów z rakiem jelita grubego.</p> <p>W wytycznych PTOK 2015 odnaleziono następującą informację: do nieprawidłowości stwierdzanych w badaniach laboratoryjnych w podejrzeniu raka jelita grubego należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niedokrwistość mikrocytarna;</li> <li>• podwyższone stężenie CEA (u 10-15% chorych wynik jest prawidłowy);</li> <li>• pozytywny wynik testu na obecność krwi utajonej w kale.</li> </ul>	<p>Brak odniesień do proponowanych zmian w odpowiednich ChPL.</p> <p>W ChPL Erbutix i Vebitix brak jest zapisków dot. oznaczania poziomu mocznika i dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy.</p>
<b>Badania podczas kwalifikowania do leczenia bewacyzumabem</b>				
12	<p>potwierdzenie obecności mutacji aktywującej genu KRAS lub NRAS – w przypadku stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu</p>	<p>potwierdzenie obecności mutacji aktywującej genu KRAS lub NRAS <u>w eksonach 2., 3. i 4.</u> – w przypadku stosowania bewacyzumabu</p>	<p>Patrz komentarz numer 10</p>	<p>Brak odniesień do proponowanych zmian w ChPL Avastin. W ChPL Avastin brak jest jakichkolwiek zapisków odnoszących się do określenia stanu genów RAS.</p>

Numer zmiany	Obecny zapis	Proponowana zmiana	Rekomendacje kliniczne	ChPL
	z chemioterapia według schematu FOLFIRI;	w skojarzeniu z chemioterapia według schematu FOLFIRI;		
13	<p>oznaczenie stężenia:</p> <p>a) mocznika, b) kreatyniny, c) bilirubiny</p> <p>- w surowicy;</p> <p>2) oznaczenie aktywności:</p> <p>a) transaminaz (AspAT, AIAT), b) dehydrogenazy mleczanowej (LDH)</p> <p>- w surowicy;</p>	<p>oznaczenie stężenia:</p> <p>a) <del>mocznika</del>, b) kreatyniny, c) bilirubiny</p> <p>- w surowicy;</p> <p>2) oznaczenie aktywności:</p> <p>a) transaminaz (AspAT, AIAT), b) <del>dehydrogenazy mleczanowej (LDH)</del></p> <p>- w surowicy;</p>	Patrz komentarz numer 11	Brak odniesień do proponowanych zmian w ChPL. W ChPL Avastin brak jest zapisków dot. oznaczania poziomu mocznika i dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy.
<b>Badania przy kwalifikacji do leczenia afliberceptem:</b>				
14	<p>oznaczenie stężenia:</p> <p>a) mocznika, b) kreatyniny, c) bilirubiny</p> <p>- w surowicy;</p> <p>2) oznaczenie aktywności:</p> <p>a) transaminaz (AspAT, AIAT), b) dehydrogenazy mleczanowej (LDH)</p> <p>- w surowicy;</p>	<p>oznaczenie stężenia:</p> <p>a) <del>mocznika</del>, b) kreatyniny, c) bilirubiny</p> <p>- w surowicy;</p> <p>2) oznaczenie aktywności:</p> <p>a) transaminaz (AspAT, AIAT), b) <del>dehydrogenazy mleczanowej (LDH)</del></p> <p>w surowicy;</p>	Patrz komentarz numer 11	Brak odniesień do proponowanych zmian w ChPL. W ChPL Zaltrap brak jest zapisków dot. oznaczania poziomu mocznika i dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy.
<b>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia cetuksymabem lub panitumumabem</b>				
15	<p>oznaczenie aktywności:</p> <p>a) transaminaz (AspAT, AIAT), b) fosfatazy alkalicznej, c) magnezu</p> <p>- w surowicy;</p>	<p>oznaczenie aktywności:</p> <p>a) transaminaz (AspAT, AIAT), b) <del>fosfatazy alkalicznej</del>, c) <del>magnezu</del></p> <p>- w surowicy;</p>	Patrz komentarz numer 11	W ChPL Erbutix wskazano, iż do działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania cetuksymabu należą zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, w tym bardzo często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AIAT, <u>fosfataza zasadowa</u> ).
<b>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia bewacyzumabem</b>				
16	<p>oznaczenie aktywności:</p> <p>a) transaminaz (AspAT, AIAT), b) fosfatazy alkalicznej,</p> <p>- w surowicy;</p>	<p>oznaczenie aktywności:</p> <p>a) transaminaz (AspAT, AIAT), b) <del>fosfatazy alkalicznej</del>,</p> <p>- w surowicy;</p>	Patrz komentarz numer 11	W ChPL Avastin (bewacyzumab) przedstawiono informację, że bewacyzumab może również powodować zmiany w wynikach badań laboratoryjnych zleconych przez lekarza, w tym <u>zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej (enzym)</u> ,

Numer zmiany	Obecny zapis	Proponowana zmiana	Rekomendacje kliniczne	ChPL
				zmniejszone stężenie hemoglobiny (substancja występująca w krwinkach czerwonych przenosząca tlen), które mogą mieć ciężki charakter.
<b>Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia afliberceptem</b>				
17	oznaczenie aktywności: a) transaminaz (AspAT, AIAT), b) fosfatazy alkalicznej, - w surowicy;	oznaczenie aktywności: a) transaminaz (AspAT, AIAT), b) fosfatazy alkalicznej, - w surowicy;	Patrz komentarz numer 11	W ChPL Zaltrap wskazano, iż w głównym badaniu rejestracyjnym prowadzonym u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami niedokrwiłość, nudności, wymioty, zaparcia, łysienie, zwiększenie aktywności <u>fosfatazy zasadowej</u> i zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy występowały u ≥20% pacjentów.

<sup>^</sup>lub kwas lewofolinowy w równoważnej dawce

Siła dowodów w wytycznych ESMO 2018: I - dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności. II - małe randomizowane badania kliniczne lub duże randomizowane badania o niskiej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną niejednorodnością. III –prospektywnych badania kohortowe. A- zaleca się mocne dowody skuteczności ze znaczną korzyścią kliniczną, B- silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane, C- niewystarczające dowody o skuteczności lub korzyści, które nie przeważają nad ryzykiem (zdarzenia niepożądanych, koszty itd. opcjonalnie).

#### Dodatkowe informacje na podstawie ChPL

W ChPL Campto (irynotekan) wskazano, iż irynotekan podczas monoterapii i podczas terapii skojarzonej wpływa na wyniki badań diagnostycznych:

- monoterapia - u odpowiednio 9,2%, 8,1% i 1,8% pacjentów obserwowano przemijające, łagodne do umiarkowanego zwiększenie stężenia transaminaz, fosfatazy zasadowej lub bilirubiny w surowicy krwi przy braku postępujących przerzutów do wątroby;
- terapia skojarzona - u odpowiednio 15%, 11%, 11% i 10% pacjentów obserwowano przemijające zwiększenie stężenia (stopnia 1. i 2.) SGPT (ang. serum glutamic pyruvic transaminase), SGOT (ang. serum glutamic oxaloacetic transaminase), fosfatazy zasadowej lub bilirubiny w surowicy krwi przy braku postępujących przerzutów do wątroby.

ChPL Oxaliplatin Kabi wskazuje, iż do bardzo często obserwowanych działań niepożądanych podczas terapii oksaliplatiną, w zakresie badań diagnostycznych, należy m.in.: zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi oraz zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi.



## 5. Źródła

### Rekomendacje kliniczne

- ESMO 2018** T. Yoshino<sup>1</sup>, D. Arnold, H. Taniguchi et. al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO–ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. *Annals of Oncology* 29: 44-70, 2018. <https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Pan-Asian-Adapted-ESMO-Consensus-Guidelines-for-the-Management-of-Patients-with-Metastatic-Colorectal-Cancer> [dostęp w dniu 07.05.2019].
- NCCN 2019** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>). Colon Cancer. Version 1.2019 — March 15, 2019 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#site](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site) [dostęp w dniu 07.05.2019].
- PTOK 2015** Potemski P, Polkowski W (red.). Nowotwory układu pokarmowego. Aktualizacja na dzień 02.12.2015. Wydaw. Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. <http://onkologia.zalecenia.med.pl/> [dostęp w dniu 07.05.2019].

### Pozostałe publikacje

- ChPL Avastin** Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin. Ostatnia aktualizacja: 31.08.2018 r. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 06.05.2019 r.]
- ChPL Campto** Charakterystyka Produktu Leczniczego Campto. Ostatnia aktualizacja: 31.05.2018 r.
- ChPL Erbitux** Charakterystyka Produktu Leczniczego Erbitux. Ostatnia aktualizacja: 25.03.2019 r. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 06.05.2019 r.]
- ChPL Oxaliplatin Kabi** Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxaliplatin Kabi. Ostatnia aktualizacja: 26.10.2018 r.
- ChPL Vectibix** Charakterystyka Produktu Leczniczego Vectibix. Ostatnia aktualizacja: 11.09.2018 r. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vectibix-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vectibix-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 06.05.2019 r.]
- ChPL Zaltrap** Charakterystyka Produktu Leczniczego Zaltrap. Ostatnia aktualizacja: 12.10.2017 r. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zaltrap-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zaltrap-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 06.05.2019 r.]

## **6. Załączniki**

- 6.1. Program lekowy B.4 „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”.