

Pembrolizumab (Keytruda[®]) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2022

Autorzy



Dane kontaktowe

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez MSD Polska Sp. z o.o.

Zamawiający

MSD Polska Sp. z o.o.
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa
tel. +48/ 22 549 51 00
fax +48/ 22 549 51 01
msdpolska@merck.com

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	8
1 Cel analizy.....	11
2 Problem zdrowotny.....	12
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	12
2.1.1 Etiologia i patogenezą	12
2.1.1.1 Rak jelita grubego z MSI-H/dMMR	14
2.1.2 Klasyfikacja.....	15
2.1.3 Rozpoznanie i diagnostyka.....	17
2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	18
2.1.5 Epidemiologia i obciążenia chorobą.....	23
2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne	30
2.1.7 Rekomendacje i zalecenie kliniczne	33
2.1.7.1 Pembrolizumab – podsumowanie	39
2.2 Wybór populacji docelowej.....	39
2.2.1 Liczebność populacji docelowej	39
3 Interwencja	42
3.1 Charakterystyka interwencji.....	42
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	44
3.1.2 Przeciwwskazania.....	47
3.1.3 Przedawkowanie	47
3.1.4 Działania niepożądane	47
3.2 Status refundacyjny w Polsce	53
3.2.1 Warunki refundacji dla pembrolizumabu.....	53
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny.....	55
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	57
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	64
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	66
4 Komparatory	68
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów	68
4.2 Charakterystyka komparatorów	69
4.2.1 Charakterystyka komparatora - cetuksymab.....	70
4.2.1.1 Status rejestracyjny	72
4.2.1.2 Przeciwwskazania.....	73
4.2.1.3 Przedawkowanie	73

4.2.1.4	Działania niepożądane	73
4.2.2	Charakterystyka komparatora - panitumumab	75
4.2.2.1	Status rejestracyjny	77
4.2.2.2	Przeciwwskazania	77
4.2.2.3	Przedawkowanie	77
4.2.2.4	Działania niepożądane	78
4.2.3	Charakterystyka komparatora - bewacyzumab	81
4.2.3.1	Status rejestracyjny	83
4.2.3.2	Przeciwwskazania	84
4.2.3.3	Przedawkowanie	84
4.2.3.4	Działania niepożądane	85
4.2.4	Charakterystyka komparatora - folinian wapnia	98
4.2.4.1	Status rejestracyjny	100
4.2.4.2	Przeciwwskazania	101
4.2.4.3	Przedawkowanie	101
4.2.4.4	Działania niepożądane	101
4.2.5	Charakterystyka komparatora - fluorouracyl	102
4.2.5.1	Status rejestracyjny	104
4.2.5.2	Przeciwwskazania	104
4.2.5.3	Przedawkowanie	104
4.2.5.4	Działania niepożądane	105
4.2.6	Charakterystyka komparatora - oksaliplatyna	106
4.2.6.1	Status rejestracyjny	107
4.2.6.2	Przeciwwskazania	108
4.2.6.3	Przedawkowanie	108
4.2.6.4	Działania niepożądane	108
4.2.7	Charakterystyka komparatora - irynotekan	110
4.2.7.1	Status rejestracyjny	112
4.2.7.2	Przeciwwskazania	112
4.2.7.3	Przedawkowanie	113
4.2.7.4	Działania niepożądane	113
5	Efekty zdrowotne	118
5.1	Rodzaj i jakość dowodów	120
6	Podsumowanie	121
7	Aneks	123
7.1	Program lekowy B.4. LECZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA JELITA GRUBEGO (ICD-10: C18 - C20)	123
7.2	Refundowane technologie medyczne	126
	Spis rysunków	146

Spis tabel	147
Bibliografia	150

Wykaz skrótów i akronimów

5-FU	5-fluorouracyl
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	autologiczne przeszczepieni komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>)
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
CAPOX/ CapeOX	kapecytabina + oksaliptyna (ang. <i>CAP/CAPE=capecitabine, OX=oxaliptin</i>)
cHL	klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. <i>classical Hodgkin lymphoma</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPS	łączny wynik pozytywny (ang. <i>Combined Positive Score</i>)
CRC	rak jelita grubego (ang. <i>colorectal cancer</i>)
CVA	incydenty naczyniowo-mózgowe (ang. <i>cerebro-vascular accident</i>)
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>Disability-Adjusted Life Year</i>)
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy
dMMR	zaburzenia mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. <i>mismatch repair deficient</i>)
EC	rak endometrium (ang. <i>endometrial carcinoma</i>)
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)
EGFR	receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FAP	zespół gruczolakowatej polipowatości rodzinnej (ang. <i>familial adenomatous polyposis</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FOLFIRI	folinian wapniowy + fluorouracil + irynotekan (ang. <i>FOL=leucovorin calcium, F=fluorouracil, IRI=irinotecan</i>)
FOLFOX	folinian wapniowy + fluorouracil + oksaliptyna (ang. <i>FOL=leucovorin calcium, F=fluorouracil, OX=oxaliptin</i>)
FOLFOXIRI	folinian wapniowy + fluorouracil + oksaliptyna + irynotekan (ang. <i>FOL=leucovorin calcium, F=fluorouracil, OX=oxaliptin, IRI=irinotecan</i>)
HDI	wskaźnik rozwoju społecznego (ang. <i>human development index</i>)
HNSCC	rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. <i>head and neck squamous cell carcinoma</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych rewizja dziesiąta (ang. <i>International Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision</i>)
KRAS	gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza (ang. <i>V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LV	leukoworyna
mCRC	rak jelita grubego z przerzutami (ang. <i>metastatic colorectal cancer</i>)
MI	zawał mięśnia sercowego (ang. <i>myocardial infarction</i>)

MMR	system naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. <i>mismatch repair</i>)
MRI	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MSI	niestabilność mikrosatelitarna wysokiego (ang. <i>microsatellite instability</i>)
MSI-H	niestabilność mikrosatelitarna wysokiego stopnia (ang. <i>microsatellite instability-high</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	Narodowy Instytut Nowotworów (ang. <i>National Cancer Institute</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NRAS	gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza (ang. <i>neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
pc.	powierzchnia ciała
PD-1	receptor programowanej śmierci komórki (ang. <i>programmed death receptor 1</i>)
PD-L1	ligand programowanej śmierci komórki (ang. <i>programmed death-ligand 1</i>)
PET	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i>)
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PK	punkt końcowy
PRES	zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. <i>Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome</i>)
PROs	samoocena wyników leczenia przez pacjenta (ang. <i>patient-reported outcomes</i>)
PSURs	okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RAS	rodzina genów, których produkty ekspresji biorą udział w szlakach sygnałowych, kontrolujących wzrost i śmierć komórki - pierwotnie zidentyfikowana podczas badań dotyczących mięsaków szczurzych (ang. <i>rat sarcoma</i>)
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RJG	rak jelita grubego
■	■
RTG	badanie rentgenograficzne
TIA	przemijający napad niedokrwia (ang. <i>transient ischemic attack</i>)
TK	tomografia komputerowa
TPS	wskaźnik proporcji guza (ang. <i>tumour proportion score</i>)
TS	syntaza tymidynowa
TTF	czas do niepowodzenia leczenia (ang. <i>time to treatment failure</i>)
TTP	czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>)
TTSP	czas do progresji objawowej (ang. <i>time to symptomatic tumour progression</i>)
USG	badanie ultrasonograficzne
VEGF	czynniki wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
YLD	lata przeżyte w niepełnosprawności (ang. <i>Disability adjusted Life Years</i>)

YLL | lata życia utracone z powodu przedwczesnego zgonu (ang. *Years of Life Lost*)

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®, MSD) w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR).

Zaawansowany rak jelita grubego (ang. *colorectal cancer*, CRC), zgodnie z klasyfikacją ICD-10 obejmuje 3 jednostki chorobowe: C18 - nowotwór złośliwy jelita grubego, C19 - nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego, C20 - nowotwór złośliwy odbytnicy (Obwieszczenie MZ). W większości przypadków CRC rozwija się na podłożu polipów - łagodnych gruczolaków. Ich przemiana w raka zachodzi w wyniku serii genetycznych mutacji (Szczeklik 2019). Niekiedy chorzy na CRC wykazują dodatkowo nieprawidłowości, które wpływają na prawidłową naprawę kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) wewnątrz komórki, znane jako niestabilność mikrosatelitarna wysokiego stopnia - MSI-H lub zaburzenia mechanizmów naprawy DNA o typie niedopasowania - dMMR. Pojęcia te są ze sobą ścisłe powiązane - MSI-H to sekwencje mikrosatelitarne, zawierające dużą ilość mutacji, powstałych na skutek zaburzeń mechanizmu MMR (GVD 2020).

Objawy CRC są uzależnione od stopnia zaawansowania i umiejscowienia choroby w obrębie jelita. Do najczęściej spotykanych wczesnych objawów należą m.in.: krwawienia z odbytnicy, obecność krwi w stolcu po defekacji, uporczywe biegunki, ból i skurcze brzucha, anemia. Wśród objawów, obserwowanych na zaawansowanym etapie rozwoju CRC można natomiast wyróżnić postępującą utratę masy ciała, brak apetytu, osłabienie, anemię itp. (Wysocki 2017).

Ogólnie wyróżnia się 4 kategorie czynników ryzyka zachorowania na raka jelita grubego epidemiologiczne, tzw. jelitowe, dietetyczne i mieszane (PTOK 2015).

Istnieje wiele badań stosowanych w diagnostyce raka jelita grubego. Do powszechnie wykorzystywanych należą m.in.: badanie palcem przez kiszkię stolcową (tzw. badanie *per rectum*), badanie antygenu karcynoembrionalnego we krwi, badanie obecności krwi utajonej w stolcu, rektoskopia, kolonoskopia, kolonoskopia wirtualna, wlew kontrastowy jelita grubego (Wysocki 2017).

Rak jelita grubego stanowi trzeci najczęściej diagnozowany nowotwór na świecie. Jest ponadto drugą najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworu (GLOBOCAN).

Zauważalna jest tendencja, zgodnie z którą CRC częściej występuje w krajach rozwiniętych, w porównaniu z krajami rozwijającymi się (Rawla 2019). Ok. 2-krotnie częściej jest obserwowany u mężczyzn niż u kobiet (KRN 2013). W Polsce liczba chorych, diagnozowanych na CRC każdego roku systematycznie rośnie, m.in. z tego względu nowotwór złośliwy jelita grubego i odbytnicy **wymieniany jest w mapie potrzeb zdrowotnych na lata 2022-2026 jako jeden z 5 problemów zdrowotnych, najbardziej obciążających polskie społeczeństwo** (MPZ 2021; KRN raporty).

Rokowanie dotyczące raka jelita grubego jest zależne od stopnia zaawansowania nowotworu. Według danych SEER, średnio 64,7% chorych na CRC przeżywa 5 lub więcej lat od momentu diagnozy. Odsetek ten wyraźnie maleje wraz ze wzrostem zaawansowania choroby - w stadium przerzutów odległych odsetek 5-letnich przeżyć wynosi tylko 14,7% (NIH).

Aktualne postępowanie medyczne w leczeniu raka jelita grubego jest uzależnione od stopnia zaawansowania nowotworu oraz oceny patomorfologicznej (Kolos 2016). Zawsze w pierwszej kolejności należy rozważyć resekcję guza. W przypadku kiedy leczenie operacyjne nie jest możliwe stosuje się indywidualnie dobraną chemioterapię, radioterapię bądź tzw. terapię ukierunkowaną molekularnie (Wysocki 2017).

W zaawansowanym raku jelita grubego z przerzutami zwykle u chorych w dobrym stanie sprawności zalecane jest zastosowanie (w pierwszej linii leczenia) schematów zawierających fluorouracyl oraz irynotekan (np. FOLFIRI) lub oksaliplatynę (np. FOLFOX-4 lub CAPOX). Chemioterapię należy przerwać w momencie uzyskania stabilizacji choroby (czas trwania leczenia pierwszej linii: 4-6 miesięcy; można stosować leczenie podtrzymujące, np. kontynuacja monoterapii kapecytabiną) oraz podjąć na nowo w przypadku progresji.

W leczeniu chorych na zaawansowanego raka jelita grubego stosuje się także leki ukierunkowane molekularnie w ramach programu lekowego – bewacyzumab (antagonista VEGF; w 1. - w przypadku obecności mutacji KRAS i NRAS - i 2. linii;), aflibercept (w 2. linii) oraz cetuksymab i panitumumab (w 1. i 3. linii, w przypadku braku mutacji aktywujących genów KRAS, NRAS lub BRAF; antagoniści EGFR), a także połączenie triflurydyny z typiracylem (tj. przeciwnowotworowego analogu nukleozydowego tymidyny i inhibitora fosforylasy tymidynowej; w linii 3. i 4.; Obwieszczenie MZ).

W oparciu o wyniki badania KEYNOTE-177 opublikowanego w 2020 r. w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami zalecany jest również pembrolizumab (przeciwciało monoklonalne anty-PD-1) – u chorych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy DNA o typie niedopasowania (NICE 2020, NICE 2021 ścieżki terapeutyczne, NCCN 2021 v3 colon, NCCN 2021 v2 rectal, NCI 2022).

Pembrolizumab w monoterapii stanowi ocenianą w niniejszym wniosku interwencję. Wnioskowane jest finansowanie pembrolizumabu w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania w ramach [REDAKTOWANE] i istniejącej grupy limitowej („1143.0, Pembrolizumab”).

Liczebność populacji docelowej, tj. liczbę chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego, kwalifikujących się do leczenia w I rzutu w ramach programu leczenia raka jelita grubego z przerzutami, z MSI-H/dMMR oszacowano na [REDAKTOWANE]

W związku z tym, że w pierwszym rzucie leczenia raka jelita grubego z przerzutami refundowane są cetuksymab (do stosowania z FOLFOX/FOLFIRI), panitumumab (do stosowania z FOLFOX/FOLFIRI) i bewacyzumab (do stosowania z FOLFIRI), a spośród schematów chemioterapii najczęściej stosowane w analizowanym wskazaniu w praktyce klinicznej są FOLFOX i FOLFIRI (zgodnie z wynikami badania ankietowego opisanego w Analizie wpływu na budżet), wybrano FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab jako terapie wchodzące w skład obecnej opieki standardowej (SoC) w Polsce, stanowiącej komparator dla pembrolizumabu.

Należy zwrócić uwagę na wartość dodaną pembrolizumabu w związku z jego znacznie rzadszym dawkowaniem (nawet co 6 tygodni) w porównaniu do terapii wchodzących w skład obecnej opieki standardowej (schematy podawane co 2 tyg. a nawet co tydzień; ma to

szczególnie istotne znaczenie w dobie pandemii COVID-19) i podawania bez skojarzenia z chemioterapią (mniej leków to mniejsze obciążenie dla organizmu i mniejsza toksyczność leczenia).

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

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z rakiem jelita grubego z przerzutami z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania
Interwencja (I)	Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii
Komparator (C)	Opieka standardowa, w której skład wchodzi chemioterapia +/- lek z programu lekowego:* <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab • FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab • FOLFIRI + bewacyzumab
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); • przeżycie całkowite (OS); • ogólna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa); • czas trwania odpowiedzi na leczenie; • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; • odsetki różnych typów odpowiedzi na leczenie; • odsetek chorych z odpowiedzią ≥ 24 mies.; • wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby. Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane (łącznie i poszczególne ZN); • zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (łącznie i poszczególne ZN); • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • zdarzenia niepożądane zakończone zgonem; • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (łącznie i poszczególne ZN); • zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem (łącznie i poszczególne ZN); • zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (tj. związane z układem immunologicznym i reakcje związane z infuzją); • zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania stopnia ≥ 3.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • efektywność kliniczna – badania randomizowane z grupą kontrolną; • opracowania wtórne – przeglądy systematyczne i raporty HTA; • efektywność praktyczna – brak ograniczenia ze względu na typ badań.

* leki rozpatrywane łącznie jako opieka standardowa; FOLFIRI - folinian wapniowy (leukoworyna) + fluorouracyl + irynotekan (ang. FOL=leucovorin calcium, F=fluorouracil, IRI=irinotecan); FOLFOX - folinian wapniowy (leukoworyna) + fluorouracyl + oksaliptyna (ang. FOL=leucovorin calcium, F=fluorouracil, OX=oxaliptin).

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych pembrolizumabu (Keytruda®, MSD) w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego (ang. *colorectal cancer*, CRC) z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR).

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania pembrolizumabu w docelowej populacji chorych:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rakiem jelita grubego określany jest nowotwór złośliwy, rozwijający się w okrężnicy lub/i odbytnicy. Zgodnie z 10 Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision*) ma przypisane kody od C18 do C20 (Stec 2019). Niekiedy chorzy na CRC wykazują dodatkowo nieprawidłowości, które wpływają na prawidłową naprawę DNA wewnątrz komórki, znane jako niestabilność mikrosatelitarna wysokiego stopnia lub zaburzenia mechanizmów naprawy DNA. Zaburzenia te prowadzą do niestabilności całego genomu i postępującej akumulacji mutacji zwłaszcza regionów mikrosatelitarnych (GVD 2020).

2.1.1 Etiologia i patogeneza

W większości przypadków rak okrężnicy lub odbytnicy powstaje na podłożu polipów - łagodnych gruczolaków (najczęściej uszypułowanych). Przemiana gruczolaka w raka następuje w wyniku serii genetycznych mutacji zachodzących w poszczególnych komórkach zdrowej tkanki. W procesie powstawania nowotworu uczestniczą rozmaite geny: onkogeny, antyonkogeny (geny supresorowe) oraz geny naprawy DNA (tzw. geny mutatorowe). Kolejne mutacje ostatecznie i nieodwracalnie prowadzą do konwersji zmutowanej komórki w komórkę nowotworową, a także do progresji nowotworu z cechami naciekania tkanek i narządu oraz powstawania przerzutów. Proces ten trwa zwykle wiele lat (KRN, KRN 2; Kulbacka 2008). Większość (85%) raków sporadycznych rozwija się w wyniku nabytych, nakładających się mutacji genów supresorowych (APC, DCC, p53) prowadzących do rozrostu nabłonka gruczolowego i uformowania gruczolaka, a następnie do przemiany złośliwej w wyniku aktywacji onkogenów (m.in. KRAS) (Szczeklik 2019).

Inna droga karcynogenezy w jelicie grubym, której modelem jest zespół Lyncha, polega na unieczynnieniu genów naprawczych (mutatorowych) warunkujących stabilność genetyczną komórek (patrz Tab. 2). Mutacje tych genów bądź ich „wyłączenie” powodują niekontrolowany rozrost komórek nabłonka. Wyrazem tych zaburzeń jest niestabilność mikrosatelitarna (opisana w rozdz. 2.1.1.1) stwierdzona prawie we wszystkich przypadkach zespołu Lyncha i w 15% przypadków raka sporadycznego. Trzecią drogą jest mechanizm epigenetyczny, prowadzący do funkcjonalnego „wyłączenia” genów w następstwie hipermetylacji DNA w regionach promotorowych hMLH1, APC, p16 (Szczeklik 2019).

Tab. 2. Zespoły polipowatości uwarunkowane generycznie (Szczeklik 2019).

Zespół	Ryzyko rozwoju raka	Odpowiedzialne geny
Zespoły z gruczolakami		
polipowatość rodzinna	100%	APC (80%), MUTYH
zespół Lyncha	30-70%	MLH1 i MSH2 (80%), MSH6 (10-12%), PMS (2-3%)
Zespoły hamartoma		
zespół Peutza i Jeghersa	40%	STK11 (LKB1)
polipowatość młodzieńcza	40-50%	SMAD4, BMPR1A
zespół Cowden	9-18%	PTEN

Ważną rolę w powstawaniu raka jelita grubego odgrywiają czynniki środowiskowe. Spośród nich najważniejszym wydaje się być sposób odżywiania. Dieta bogata w tłuszcze zwierzęce i czerwone mięso, a uboga w warzywa, owoce, wapń i selen niekorzystnie wpływa na florę bakteryjną jelit, indukuje syntezę prekursorów związków rakotwórczych oraz wydłuża czas ich pasażu przez jelito grube (Szczeklik 2019).

Ryzyko zachorowania na raka jelita grubego zwiększają (Deptala 2018):

- wiek > 40. roku życia;
- zachorowania rodzinne na nowotwory złośliwe (raka jelita grubego, raka endometrium, raka piersi, raka jajnika, raka prostaty);
- zespoły genetyczne;
- stany nabyte:
 - zachorowanie na raka jelita grubego w przeszłości;
 - obecność polipów gruczolowych w jelicie grubym;
 - zachorowanie na nieswoistą zapalną chorobę jelit;
 - napromieniowanie miednicy małej;
 - uwarunkowania środowiskowe:
 - nieprawidłowa dieta;
 - palenie tytoniu i spożywanie w nadmiarze alkoholu etylowego;
 - otyłość (definiowana jako wskaźnik masy ciała - ang. *body mass index* - BMI ≥ 30 kg/m² oraz nadwaga (BMI 25-29 kg/m²);
 - niska aktywność fizyczna.

Dowodzono, że pacjenci z zespołem Lyncha są dodatkowo obciążeni możliwością rozwoju CRC. Ryzyko rozwoju raka jelita grubego w ciągu życia wynosi do 80%, w zależności od rodzaju mutacji. Ryzyko jest wyższe u nosicieli mutacji MLH1 i MSH2, a niższe u osób z mutacjami MSH6 i PMS2 (GVD 2020).

Zwiększone obciążenie chorobą dotyczy także osób, w rodzinach których występowała już wcześniej analizowana choroba, chorych na chorobę Leśniewskiego i Crohna, osób z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, palaczy papierosów, osób otyłych bądź z polipami

w obrębie jelita grubego oraz tych, leczonych już wcześniej z powodu nowotworów jelita grubego (Wysocki 2017).

2.1.1.1 Rak jelita grubego z MSI-H/dMMR

Przyglądając się mutacjom, towarzyszącym nowotworom złośliwym jelita grubego na poziomie molekularnym, ważną rolę w ich powstawaniu przypisuje się zjawisku zaburzeń mechanizmów naprawy DNA o typie niedopasowania (dMMR). W normalnych komórkach, system naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (MMR) rozpoznaje i naprawia błędy wynikające z: wstawienia niekomplementarnych zasad podczas replikacji, rekombinacji i uszkodzeń DNA. Można wyróżnić 4 geny regulujące ten mechanizm: MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2. Zaburzenia w działaniu systemu MMR, wynikające z utraty aktywności białek, kodowanych przez wymienione wcześniej geny, są związane z niestabilnością całego genomu i postępującą akumulacją mutacji, zwłaszcza regionów mikrosatelitarnych (GVD 2020).

Z powyżej opisanym zjawiskiem ściśle łączy się niestabilność mikrosatelitarna wysokiego stopnia, tzw. MSI-H. Pojęcie to opisuje komórki nowotworowe z dużą ilością mutacji w obrębie sekwencji mikrosatelitarnych (niestabilność mikrosatelitarna - MSI), powstające na skutek zaburzeń działania systemu MMR (dMMR). Mikrosatelity to krótkie, powtarzające się sekwencje DNA. Komórki nowotworowe z MSI-H mogą wykazywać niezdolność do prawidłowej naprawy błędów, powstających podczas powielania materiału genetycznego komórki. MSI jest najczęściej obserwowana w nowotworach złośliwych jelita grubego, żołądka i endometrium. Występowanie niestabilności mikrosatelitarnej jest możliwe do zaobserwowania również w innych rodzajach nowotworów. Wiedza, czy w przebiegu danego raka, mamy do czynienia z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia, jest pomocna w opracowywaniu właściwej strategii terapeutycznej (GVD 2020).

Niestabilność mikrosatelitarna wysokiego stopnia (MSI-H) skutkuje rozwojem nowotworu poprzez selekcję mutacji promujących jego progresję w szlakach odpowiedzialnych za utrzymanie funkcjonalnej naprawy DNA, apoptozę i wzrost komórek. Oprócz MSI wysokiego stopnia (MSI-H) wyróżniamy także MSI-L (ang. *low*) oraz MSI-S (ang. *stable*). Guzy w MSI-H wykazują MSI w co najmniej dwóch lub więcej *loci* (lub >30% *loci*), guzy MSI-L - wykazują MSI w jednym *locus* (lub w 10-30% *loci*), a guzy MSI-S to nowotwory, w których nie wykryto niestabilności w żadnym *loci* (GVD 2020).

Przypuszcza się, że zwiększone obciążenie mutacyjne związane z omawianymi zaburzeniami prowadzi do powstania neoepitopów, odpowiedzialnych za wywołanie odpowiedzi immunologicznej. Dowiedziono, że guzy z MSI regulują aktywność białek immunologicznych punktów kontrolnych, w tym PD-1 (ang. *programmed death receptor 1*) i PD-L1 (ang. *programmed death-ligand 1*), tworząc w ten sposób immunosupresyjne mikrośrodowisko, wspierające unikanie rozpoznania przez komórki układu odpornościowego. Umożliwia to przetrwanie guzów z MSI-H/dMMR (GVD 2020).

Uwzględniając zaburzenia dMMR i MSI-H, raka jelita grubego można podzielić na (GVD 2020):

- dziedzicznego CRC z MSI-H/dMMR - wynikającego z zespołu Lyncha lub BMMRD/CMMRD (ang. *Biallelic Mismatch Repair Deficiency/Constitutional Mismatch Repair Deficiency*):
 - zespół Lyncha jest to choroba autosomalna dominująca, powstająca w wyniku mutacji jednego z genów MMR, tj. MLH1, MSH2, MSH6, PMS2;

- BMMRD/CMMRD jest to choroba powstająca w wyniku dziedziczenia biallelicznych (homozygotycznych) mutacji w którymkolwiek z genów MMR;
- niedziedzicznego CRC z MSI-H/dMMR (występujący sporadycznie) - powstający w wyniku niestabilności genetycznej, zaistniałej na skutek:
 - epigenetycznego wyciszenia promotora MLH1, często związanego z ogólnym wzrostem metylacji wysp CpG i z somatyczną mutacją BRAF V600E;
 - biallelicznego wyciszenia somatycznych genów, kodujących składowe systemu MMR;
 - obecności polimorfizmu -93G>A w obrębie rdzeniowego regionu promotorowego genu *MLH1*.

U większości pacjentów, po rozpoznaniu CRC zalecane jest wykonanie badania dotyczącego MSI/MMR. Istnieją dwa podejścia do identyfikacji obecności omawianych zaburzeń (GVD 2020):

- MMR IHC - oznaczanie immunohistochemiczne, umożliwiające ocenę ekspresji genów MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2 - nowotwory z dMMR zwykle wykazują utratę ekspresji co najmniej jednego z wymienionych genów;
- ocena MSI oparta na PCR - obejmuje użycie panelu referencyjnego NCI, który składa się z dwóch powtórzeń mononukleotydomowych (BAT-25 i BAT-26) oraz trzech powtórzeń dinukleotydomowych (D5S346, D2S123, D17S250). Komercyjnie dostępne są również zestawy składające się z pięciu markerów mononukleotydomowych (BAT-25, BAT-26, MONO-27, NR-21, NR-24).

W przypadku wykrycia MSI lub dMMR zalecana jest dalsza diagnostyka w celu zidentyfikowania nosicieli mutacji MMR linii zarodkowej - testy na obecność mutacji BRAF V600E i metylację promotora MLH1 umożliwiają odróżnienie guzów sporadycznych od tych, które są uwarunkowane genetycznie. Innym, nowszym podejściem wykorzystywanym w identyfikacji omawianych zaburzeń jest sekwencjonowanie nowej generacji NGS (ang. *Next Generation Sequencing*). NGS umożliwia jednoczesną ocenę raka pod kątem mutacji w odpowiednich genach nowotworowych oraz normalne sekwencjonowanie w celu wykrycia somatycznych zmian MSI (z wysoką czułością i swoistością) oraz ocenę długości MSI w docelowych *loci* (GVD 2020).

2.1.2 Klasyfikacja

W poniższym rozdziale przedstawiono najistotniejsze z punktu widzenia niniejszego opracowania klasyfikacje raka jelita grubego.

Klasyfikacja histologiczna

Zgodnie z klasyfikacją WHO możemy wyróżnić następujący podział histologiczny raka (KRN):

- gruczolakorak (ang. *adenocarcinoma*):
 - gruczolakorak sitowaty typu czopiastego (ang. *cribriform comedo-type adenocarcinoma*);
 - rak rdzeniasty (ang. *medullary carcinoma*);

- rak mikrobrodawkowaty (ang. *micropapillary carcinoma*);
- gruczolakorak śluzowy (ang. *mucinous adenocarcinoma*);
- gruczolakorak ząbkowany (ang. *serrated adenocarcinoma*);
- rak sygnetowatokomórkowy (ang. *signet ring cell carcinoma*);
- rak gruczołowo-płaskonabłonkowy (ang. *adenosquamous carcinoma*);
- rak wrzecionowatokomórkowy (ang. *spindle cell carcinoma*);
- rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*);
- rak niezróżnicowany (ang. *undifferentiated carcinoma*).

Klasyfikacja zaawansowania klinicznego Powszechnie stosowana jest klasyfikacja TNM (ang. *Tumor-Node-Metastasis*) raka jelita grubego (patrz Tab. 3), umożliwiająca określenie stopnia zaawansowania choroby z uwzględnieniem wielkości guza pierwotnego, stanu regionalnych węzłów chłonnych oraz ewentualnej obecności przerzutów odległych (Jastrzębski Onkonet).

Tab. 3. Klasyfikacja TNM raka jelita grubego edycja 8, 2017 (okrężnicy lub odbytnicy; NCCN 2021 v3 colon).

Cecha	Charakterystyka
T - guz pierwotny nowotworu	
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak <i>in situ</i>
T1	Guz nacieka warstwę podśluzową
T2	Guz nacieka błonę mięśniową właściwą
T3	Guz nacieka poprzez warstwę mięśniową właściwą warstwę podsukowiczą bądź tkanki okołokrężnicze lub okołoodbytnicze
T4	Guz penetruje na powierzchnię otrzewnej trzewnej lub bezpośrednio nacieka inne narządy lub struktury
T4a	Guz penetruje na powierzchnię otrzewnej trzewnej
T4b	Guz bezpośrednio nacieka inne narządy lub struktury
N - regionalne węzły chłonne	
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	Przerzuty obecne w 1-3 węzłach lub obecna jest dowolna liczba depozytów nowotworowych bez przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1a	Przerzut w 1 węźle chłonnym
N1b	Przerzuty w 2-3 węzłach chłonnych
N1c	Depozyty komórek nowotworowych w warstwie podsukowiczej, krezce albo w niepokrytych otrzewną tkankach okołokrężniczych lub okołoodbytniczych; bez przerzutu do węzłów chłonnych
N2	Przerzuty w co najmniej 4 węzłach chłonnych
N2a	Przerzuty w 4-6 węzłach chłonnych
N2b	Przerzuty w co najmniej 7 węzłach chłonnych
M1 - przerzuty odległe	
M0	Przerzuty odległe nieobecne

Cecha	Charakterystyka
M1	przerzuty odległe w co najmniej 1 narządzie lub otrzewnej
M1a	Przerzuty odległe ograniczone do 1 narządu bez przerzutów do otrzewnej
M1b	Przerzuty w więcej niż jednym narządzie bez przerzutów do otrzewnej
M1c	Przerzuty do otrzewnej z lub bez przerzutów do innych organów

2.1.3 Rozpoznanie i diagnostyka

W celu rozpoznania raka jelita grubego wykonywane są następujące badania pomocnicze (Szczeklik 2019):

- 1) Badania laboratoryjne:
 - a. niedokrwistość z niedoboru żelaza - często zwłaszcza w raku kątnicy i wstępnicy;
 - b. zwiększone stężenie antygenu rakowo-łagodowego w surowicy; antygen ten ma niewielkie znaczenie w wykrywaniu pierwotnego ogniska raka jelita grubego ze względu na małą czułość i swoistość, odgrywa natomiast rolę w kontroli po leczeniu;
 - c. dodatni wynik testu na obecność krwi utajonej w kale;
- 2) Endoskopia:

Najważniejszym badaniem diagnostycznym jest kolonoskopia, która umożliwia wykrycie guza, pobranie wycinków i obejrzenie całego jelita w poszukiwaniu zmian synchronicznych (drugie ognisko raka występuje u 1-3% chorych, ale synchroniczne polipy w innej części jelita u 30%).

- 3) Badania obrazowe:

Tomografia komputerowa (TK) i rezonans magnetyczny (MR) są przydatne w wykrywaniu przerzutów do wątroby, otrzewnej i węzłów chłonnych. USG jamy brzusznej cechuje mniejsza czułość w wykrywaniu przerzutów, natomiast ultrasonografia pozwala ocenić głębokość naciekania przez nowotwór ściany odbytnicy i zajęcie okolicznych węzłów chłonnych. Do oceny miejscowego i regionalnego zaawansowania raka odbytnicy przydatny jest MR miednicy (głównie obszary T₂-zależne) (Szczeklik 2019).

Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography*, PET) jest dobrą metodą wykrywania wznowy raka jelita grubego, ale ma niewielką wartość przy określaniu stopnia guza pierwotnego. Wynik PET może być fałszywie ujemny w przypadku raka z komponentem śluzokomórkowym, a fałszywie dodatni w przypadku przyjmowania przez chorego metforminy (zwiększa wychwyt znacznika [¹⁸F-deoksyglukozy] przez komórki jelita) (Szczeklik 2019).

- 4) Badania morfologiczne:

85% przypadków stanowi gruczolakorak o różnym stopniu zróżnicowania. Około 20% z nich to raki słabo zróżnicowane lub niezróżnicowane o gorszym rokowaniu. Niektóre raki (~10-20%) wytwarzają dużą ilość śluzu (mucyny) wydzielanego poza komórki (rak śluzotwórczy) lub gromadzonego wewnątrzkomórkowo (rak syngnetowatokomórkowy) (Szczeklik 2019).

- 5) Badania molekularne - ocena mutacji w genach KRAS, NRAS i BRAF (Kołos 2016). Zestawienie badań molekularnych w nowotworach jelita grubego, wykonanych w Polsce w 2019 r. przedstawiono w Tab. 4.

Tab. 4. Badania molekularne w nowotworach jelita grubego, wykonane w Polsce w 2019 r. (ezdrowie.gov.pl).

Produkt	Liczba pacjentów	Liczba badań
Pacjenci hospitalizowani		
Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	207	207
Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	438	444
Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	22	22
Pacjenci niehospitalizowani		
Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	710	713
Złożone badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	2 079	2 095
Zaawansowane badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	31	31

Kryteria rozpoznania

Badanie histologiczne wycinka pobranego podczas endoskopii, a następnie całego wyciętego guza, jest podstawą rozpoznania, określania jego zróżnicowania oraz klasyfikacji. W niektórych przypadkach potwierdzenie histologiczne rozpoznania raka może pochodzić z ogniska przerzutowego (Szczeklik 2019).

Rozpoznanie różnicowe (Szczeklik 2019)

- 1) choroba uchyłkowa okrężnicy;
- 2) choroba zrostowa;
- 3) zespół wrzodu samotnego odbytnicy;
- 4) owrzodzenie jelita grubego spowodowane przez niesteroidowe leki przeciwzapalne;
- 5) guzki krwawnicze;
- 6) infekcyjne i nieswoiste zapalenia jelita grubego;
- 7) inne nowotwory jelita (chłoniak, rakowiak).

2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Guz rozwijający się w jelicie grubym przez wiele lat może nie dawać żadnych objawów. Niekiedy pierwsze objawy są niecharakterystyczne - np.: nadmierne oddawanie gazów, przelewanie w jelitach, wzdęcia. Rozpoznanie CRC często następuje przypadkowo, zwykle przy okazji wykonywania innych badań (np.: morfologia krwi - niedokrwistość, badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej - przerzuty w wątrobie, badanie rentgenograficzne (RTG) przeglądowe jamy brzusznej - niedrożność, perforacja). Pojawienie się objawów klinicznych często świadczy o zaawansowaniu choroby. W Tab. 5 zestawiono najczęstsze objawy CRC. Wcześniej wykryty CRC może być wyleczalny (Stec 2019; pacjent.gov.pl)

Tab. 5. Najczęstsze objawy raka jelita grubego (Stec 2019).

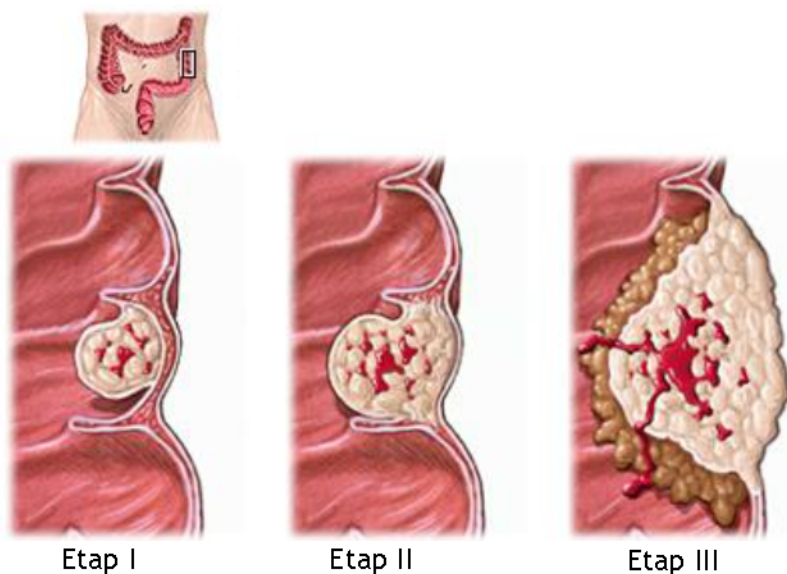
Objawy	Odsetki w prawej połowie jelita grubego (%)	Odsetki w lewej połowie jelita grubego (%)
Krwawienie utajone	76	76
Ból brzucha	60	57
Zmiana rytmu wypróżnień	37	60
Krwawienie jawne	14	66
Chudnięcie	42	35
Niedokrwistość z niedoboru żelaza	74	25
Wyczuwalny gaz	32	8
Wzdęcia	16	12
Brak tężenia	26	8
Gorączka	12	10
Niedrożność	5	10
Uczucie niepełnego wypróżnienia	1	30

Objawy raka jelita grubego są uzależnione od jego lokalizacji. Dla raka prawej połowy okrężnicy bardziej typowe są brak jakichkolwiek objawów i utajone krwawienie, a dla lewej połowy krwawienie jawne oraz zaburzenia rytmu wypróżnień - biegunka z domieszką śluzu lub zaparcie. Rak odbytnicy może powodować jawne krwawienie, uczucie pełności w odbytnicy lub niepełnego wypróżnienia, konieczność wypróżnienia, bolesne parcie na stolec i ból w miednicy małej lub w okolicy krocza (Stec 2019; Szczeklik 2019).

Rozwój raka jelita grubego - na przykładzie raka okrężnicy - można podzielić na następujące etapy (ME 2020):

- etap 0: początek rozwoju raka, który na tym etapie położony jest w najgłębszej warstwie jelita;
- etap I: rak znajduje się w wewnętrznych warstwach okrężnicy (Rys. 1);
- etap II: rak rozprzestrzenia się przez warstwę mięśniową okrężnicy (Rys. 1);
- etap III: rak zajmuje węzły chłonne (Rys. 1);
- etap IV: rak rozprzestrzenia się na inne narządy poza okrężnicą.

Rys. 1. Główne etapy rozwoju raka okrężnicy (ME 2020).

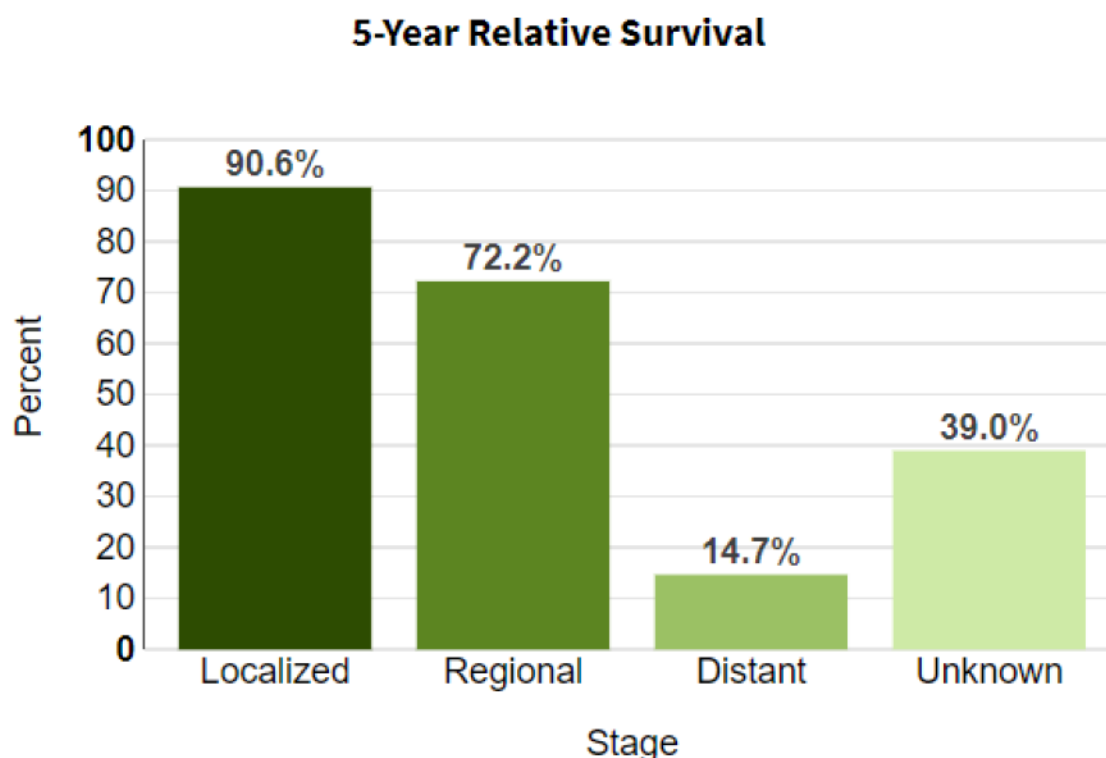


W przebiegu raka jelita grubego może dojść m.in. do zablokowania okrężnicy (nieδροżności jelit), rozprzestrzenia się na inne narządy lub tkanki czy rozwoju drugiego pierwotnego raka jelita grubego (ME 2020).

W CRC zawsze w pierwszej kolejności zalecane jest rozważenie resekcji guza. Z zabiegiem tym wiąże się ryzyko pewnych powikłań tj.: zakażenia miejsca operacji, nieszczelności zespolenia, ropnia w jamie brzusznej, nieδροżności jelit, krwawienia (Kirchhoff 2010).

Biorąc pod uwagę dane SEER dla USA za lata 2011-2017, w momencie diagnozy: 37% raków jelita grubego jest ograniczonych jedynie do ogniska pierwotnego, 36% to CRC rozprzestrzenione do regionalnych węzłów chłonnych, 22% stanowią CRC z przerzutami odległymi, a 5% - nieznanne. Odsetki 5-letnich przeżyć dla poszczególnych etapów, na których zdiagnozowano rak jelita grubego przedstawiono na Rys. 2. Dodatkowo w Tab. 6, przedstawiając odsetki 5-letnich przeżyć, uwzględniono wiek chorych na CRC w momencie diagnozy (NIH).

Rys. 2. Odsetki 5-letnich przeżyć dla raka jelita grubego z uwzględnieniem stadium nowotworu (USA; lata 2011-2017; NIH).



Tab. 6. Odsetki 5-letnich przeżyć, chorych na CRC w zależności od stadium rozwoju nowotworu i wieku w momencie diagnozy (USA; 2011-2017; NIH).

	W całej populacji	Wiek < 50	Wiek 50-64	Wiek 65+
Nowotwór ograniczony do ogniska pierwotnego	90,6%	95,1%	93,8%	87,1%
Zajęcie regionalnych węzłów chłonnych	72,2%	79,5%	76,8%	66,8%
Obecność przerzutów odległych	14,7%	21,2%	16,9%	10,6%
Nieznane	39,0%	67,4%	65,7%	22,6%

Rokowania w raku jelita grubego są zależne przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu w momencie operacji (Tab. 7). Ponieważ aż 80% wszystkich raków jelita znajduje się w chwili rozpoznania w stadiach B, C i D, przeciętny odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-60% (odsetki 5-letnich przeżyć zestawiono w Tab. 7). Widoczna jest wyraźna tendencja zgodnie z którą wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania raka jelita grubego odsetek 5-letnich przeżyć maleje (Szczeklik 2019). Odsetki 5-letnich przeżyć chorych na raka okrężnicy i odbytnicy w zależności od stopnia zaawansowania choroby, pochodzące z badania SEER, przedstawiono w Tab. 8 (PTOK 2015).

Tab. 7. Uproszczona ocena stopnia zaawansowania raków odbytnicy i okrężnicy oraz odsetki 5-letnich przeżyć (Szczeklik 2019).

Stopień	Klasyfikacja Dukeasa*/Astlera i Collera	Klasyfikacja TNM	Opis	5-letnie przeżycie
0	-	Tis, N0, M0	rak ograniczony do błony śluzowej	100%
I	A/A i B1	T1-T2, N0, M0	guz nieprzekraczający błony mięśniowej	85-100%
II	B/B2 i B3	T3-T4, N0, M0	guz przekraczający ścianę jelita	50-80%
III	C/C1, C2 i C3	T1-T4, N1-N2, M0	przerzuty w węzłach chłonnych	30-60%
IV	D	N0-N2, M1	przerzuty odległe	do 25%

*w modyfikacji Tumbulla.

Tab. 8. Odsetki przeżyć 5-letnich chorych na raka okrężnicy i odbytnicy (PTOK 2015).

Stopień zaawansowania	Odsetek przeżyć 5-letnich chorych na raka okrężnicy	Odsetek przeżyć 5-letnich chorych na raka odbytnicy
I	74,0	74,1
IIA	66,5	64,5
IIB	58,6	51,6
IIC	37,3	32,3
IIIA	73,1	74,0
IIIB	46,3	45,0
IIIC	28,0	33,4
IV	5,7	6,0

Zgodnie z danymi SEER dla USA (pozyskanymi w latach 2011-2017) - 64,7% osób, u których wykryto CRC, przeżyje co najmniej 5 lat (NIH).

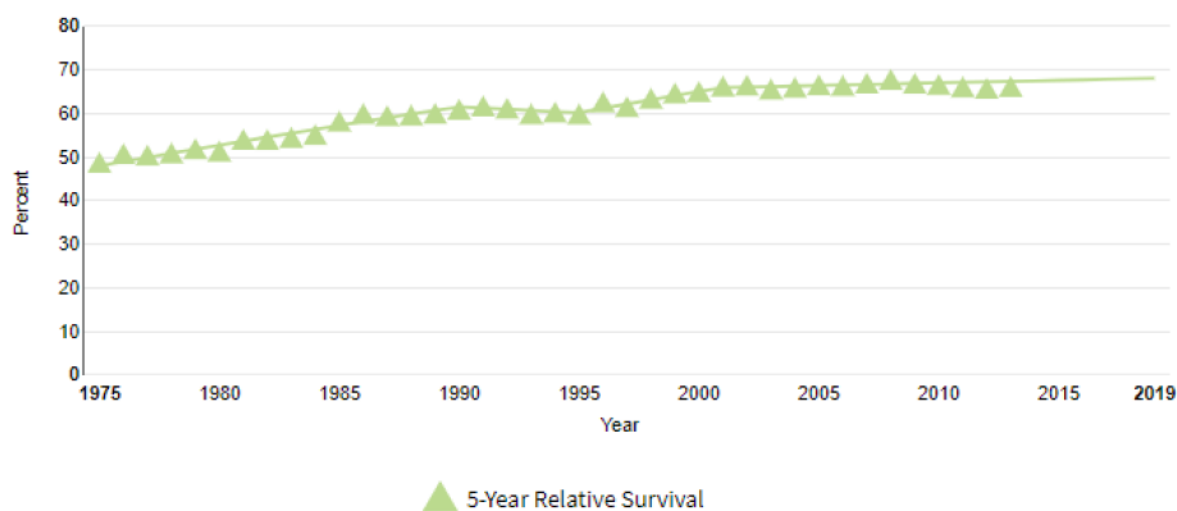
Każdego dnia na raka jelita grubego w Polsce umierają 33 osoby. Wskaźnik przeżyć 5-letnich jest niższy o ponad 10% od średniej europejskiej. Odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce zgodnie z wynikami badania EUROCARE wynosi ok. 39%, podczas gdy średnia w Europie wynosi ok. 50%. Rocznie umiera ok. 63% polskich pacjentów, podczas gdy w innych krajach wartość ta oscyluje w granicach 40%. Wyniki leczenia raka jelita grubego w Polsce są gorsze od wyników osiąganych w takich krajach jak np.: Turcja, Czechy, Łotwa, Litwa czy Estonia (WZ 2019, PTOK 2015, Więckowska 2015).

Szacuje się, że wykrycie zmian polipowatych na wczesnym etapie ich rozwoju daje pacjentom szansę na zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka jelita grubego nawet o 75-90%. Możliwe jest to dzięki kolonoskopii, na którą zgłasza się jedynie ok. 17% Polaków. Istotną rolę w zachorowalności na CRC odgrywa niezdrowy styl życia - brak aktywności fizycznej, nadużywanie alkoholu, palenie papierosów oraz dieta uboga w błonnik oraz warzywa, a bogata w czerwone mięso i tłuszcze nasycone (WZ 2019).

Poniżej przedstawiono dane z lat 1975-2013, dotyczące rzeczywistych odsetków 5-letnich przeżyć u chorych na CRC (bez podziału na płeć czy pochodzenie etniczne), pochodzące z danych amerykańskiego programu SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology and End Results Program* – Program Obserwacja, Epidemiologia i Rezultaty Końcowe) (NIH). Zauważalna jest

tendencja wzrostowa – coraz więcej chorych na CRC, od momentu diagnozy przeżywa co najmniej 5 lat.

Rys. 3. Odsetki 5-letnich przeżyć u chorych na CRC - program SEER (NIH).

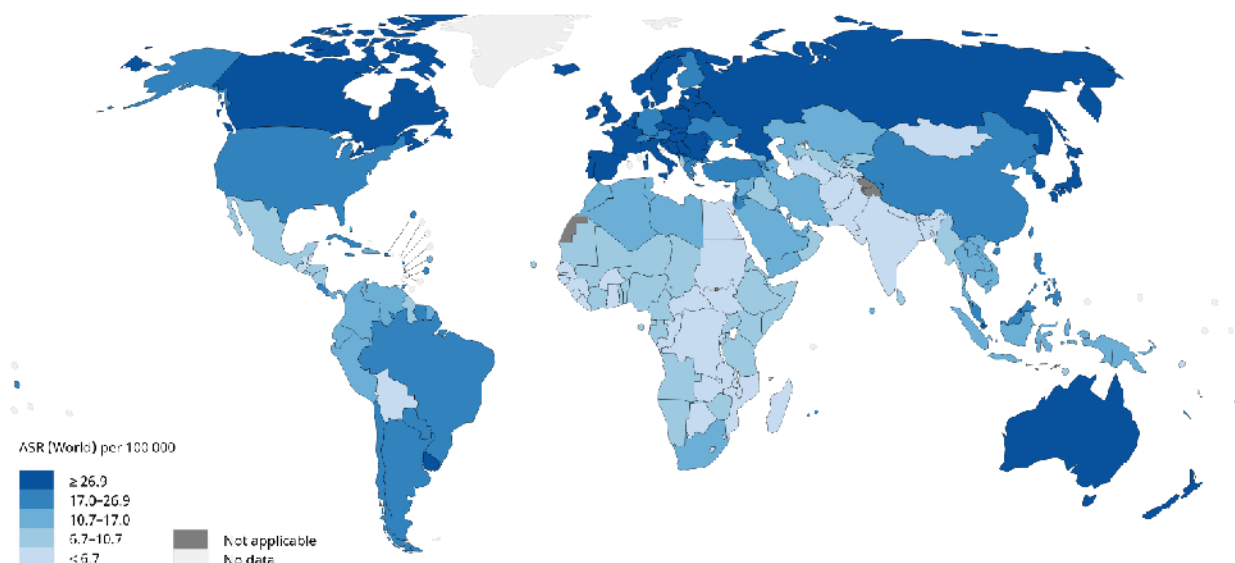


2.1.5 Epidemiologia i obciążenia chorobą

Rak okrężnicy jest czwartym najczęściej występującym nowotworem złośliwym na świecie. Rak odbytnicy znajduje się natomiast na 8 miejscu. Biorąc pod uwagę raka jelita grubego (rak okrężnicy i odbytnicy) - jest to trzeci najczęściej diagnozowany rodzaj raka na świecie, stanowiący 11% zdiagnozowanych nowotworów złośliwych (Rawla 2019). CRC to schorzenie siódmej dekady życia, rzadko występujące przed 40 rokiem życia (Więckowska 2015).

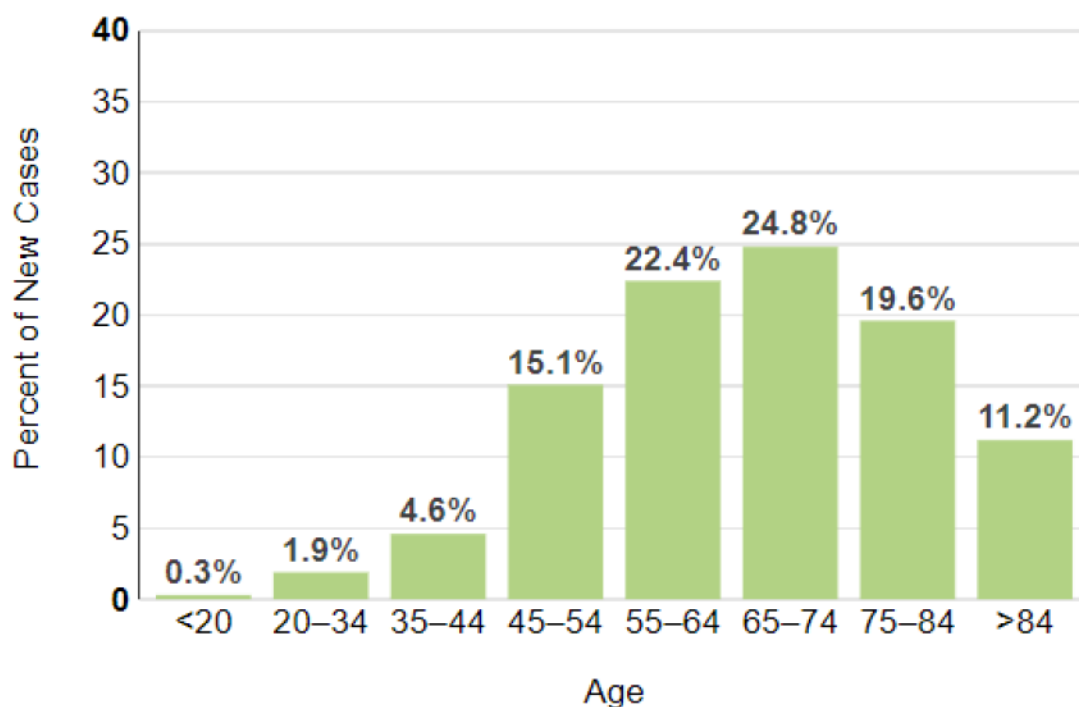
Rak jelita grubego jest najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn w 5 krajach: Słowacji, Arabii Saudyjskiej, Jemenie, Singapurze i Brunei (GLOBOCAN 2020). CRC ok. 2-krotnie częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet (KRN 2013). 3-4 razy więcej zachorowań występuje w krajach rozwiniętych w porównaniu z krajami rozwijającymi się (Rawla 2019). Standaryzowana (światowa) względem wieku częstość występowania CRC (na 100 000 przypadków) wynosi 23,4 u mężczyzn oraz 16,2 u kobiet (u obu płci 19,5) - Rys. 4 (GLOBOCAN 2020).

Rys. 4. Standaryzowana względem wieku częstość występowania CRC na świecie w 2020r. (GLOBOCAN 2020).



Uwzględniając wskaźnik rozwoju społecznego (HDI - ang. *human development index*) - częstość występowania CRC wynosi 30,1/100 000 u mężczyzn z krajów, charakteryzujących się wysokim HDI oraz 8,4/100 000 u mężczyzn, pochodzących z państw o niskiej wartości HDI. W analogicznych populacjach kobiet wskaźniki te wynoszą odpowiednio 20,9 oraz 5,9 (Rawla 2019). Zgodnie z danymi programu SEER, CRC stanowi 7,9% nowozdiagnozowanych przypadków nowotworów złośliwych (w 2021 roku na CRC zdiagnozowano 149 500 osób). Jest on najczęściej diagnozowany u osób w wieku 65-74 lata (mediana: 67 lat) (patrz Rys. 5). Uwzględniając pochodzenie etniczne oraz podział na płeć, CRC najczęściej występuje u mężczyzn pochodzenia afroamerykańskiego (49,9/100 000 przypadków) i u kobiet etnicznie zaliczanych do Indian Amerykańskich/rdzennych mieszkańców Alaski (37,5/100 000 przypadków).

Rys. 5. Wiek chorych w momencie diagnozy na raka jelita grubego - procentowy udział poszczególnych grup wiekowych (NIH).

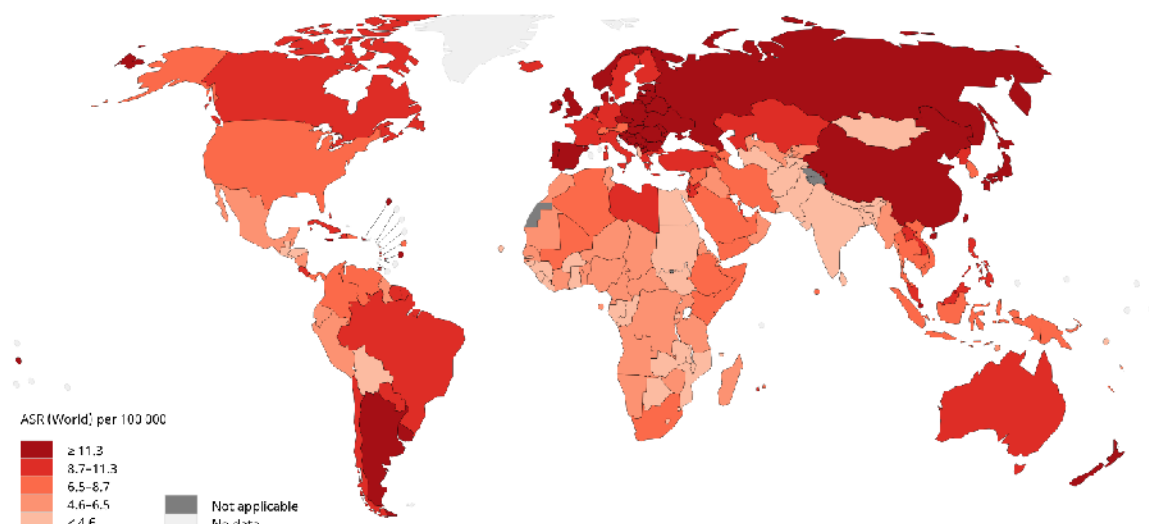


Największe ryzyko występowania CRC, jak wcześniej wspomniano, dotyczy krajów rozwiniętych. W przypadku raka okrężnicy największą częstość występowania notuje się w północnej i południowej Europie, północnej Ameryce oraz Australii/Nowej Zelandii. Rak odbytnicy najczęściej występuje natomiast we wschodniej Europie, północnej Ameryce, Australii/Nowej Zelandii oraz wschodniej Azji (Rawla 2019). Krajami z najwyższym wskaźnikiem częstości występowania CRC na 100 000 mieszkańców są Węgry (62,0) u mężczyzn i Norwegia (38,7) u kobiet. Najniższe współczynniki częstości występowania CRC w przypadku obu płci obserwowane są w krajach Afryki oraz południowej Azji (GLOBOCAN 2020).

CRC jest nowotworem charakteryzującym się najwyższym współczynnikiem umieralności u mężczyzn w 4 krajach: Arabii Saudyjskiej, Jemenie, Etiopii i Puerto Rico (GLOBOCAN 2020).

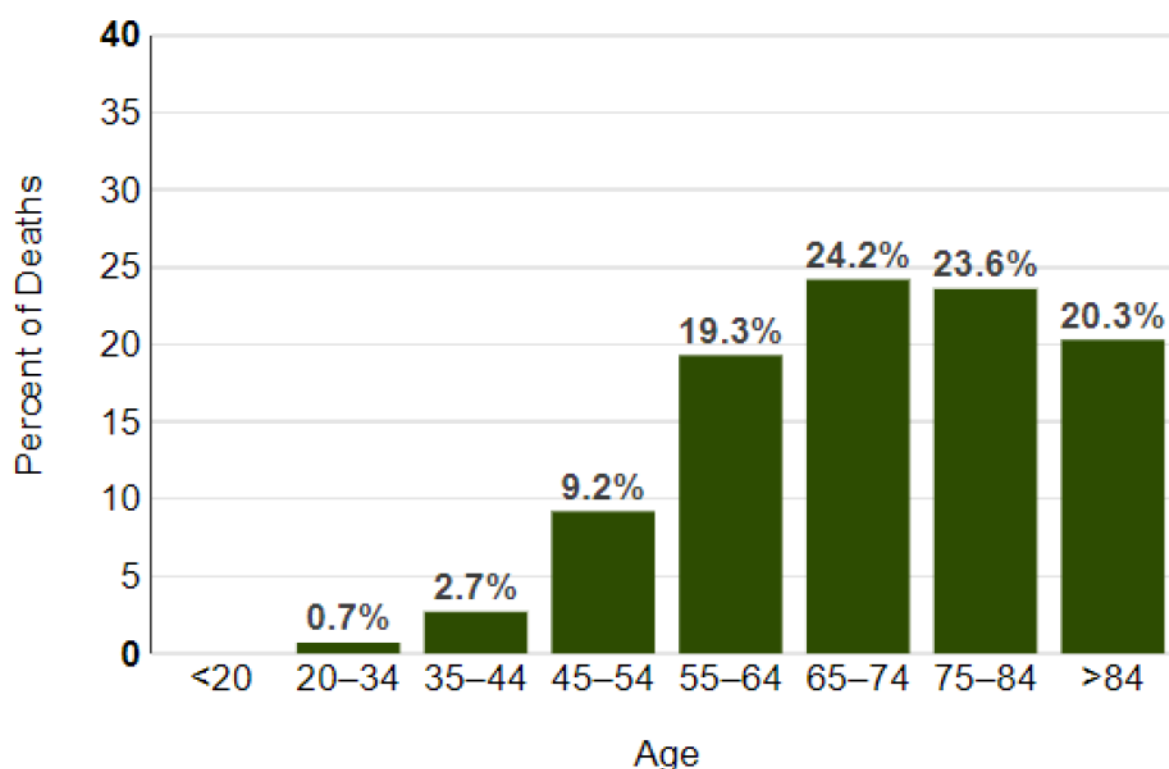
Najwyższy współczynnik umieralności na 100 000 mieszkańców obserwowany jest w Słowacji - 29,6 w populacji męskiej oraz 14,8 w populacji żeńskiej. Zestawienie wspomnianego współczynnika w poszczególnych krajach przedstawiono na Rys. 6 (GLOBOCAN 2020).

Rys. 6. Standaryzowana względem wieku umieralność na CRC w 2020r. (GLOBOCAN 2020).



Zgodnie z danymi SEER na 2021 rok, umarło 52 980 chorych na CRC, co stanowi 8,7% przypadków śmierci z powodu raka. Najczęściej umierają osoby w wieku 65-74 lat (mediana: 72 lata) (patrz Rys. 7). Uwzględniając podział na pochodzenie etniczne oraz płeć, umieralność z powodu CRC jest najwyższa u mężczyzn (22,1/100 000 przypadków) i u kobiet (14,4/100 000 przypadków) pochodzenia afroamerykańskiego (NIH).

Rys. 7. Wiek chorych w momencie śmierci na raka jelita grubego - procentowy udział poszczególnych grup wiekowych (NIH).

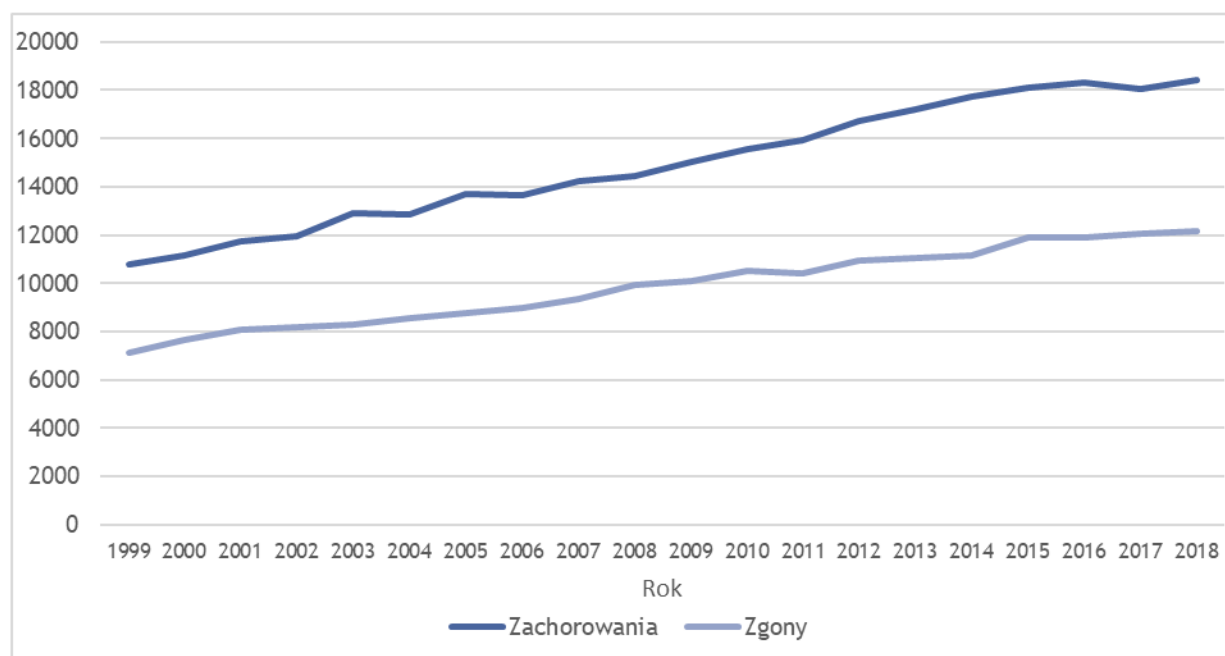


Uwzględniając status rozwojowy poszczególnych państw, szacuje się że umieralność w państwach o wysokim HDI wynosi 12,8/100 000 u mężczyzn oraz 5,7/100 000 mężczyzn w krajach o niskim wskaźniku HDI (odpowiednio 8,5 i 3,8 dla kobiet) (Rawla 2019).

W Polsce CRC zajmuje 2 miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe. Zapadalność i umieralność na ten nowotwór nadal rosną. Rzadko występuje on przed 40 rokiem życia. Po przekroczeniu tej granicy ryzyko zachorowania zwiększa się i osiąga szczyt po 80 roku życia. Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn rak okrężnicy jest nieco częstszy niż rak odbytnicy (Szczeklik 2019).

Na podstawie danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów zestawiono częstości zachorowań i zgonów z powodu raka jelita grubego (C18 - nowotwór złośliwy jelita grubego, C19 - nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego, C20 - nowotwór złośliwy odbytnicy) w Polsce w latach 2014-2018 (KRN raporty), z uwzględnieniem podziału na płęć męską (Tab. 9) i żeńską (Tab. 10). Z przedstawionych danych wynika, że częstości zachorowań i zgonów na C18 i C19 wzrosły w 2018 roku, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. W przypadku C20, obydwa parametry utrzymują się na względnie stałym poziomie. Sumarycznie ilość zachorowań oraz zgonów z powodu raka jelita grubego (C18, C19, C20) systematycznie rośnie z roku na rok (Rys. 8) - od 1999 roku wzrosły o 70,4% (KRN raporty).

Rys. 8. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka jelita grubego (C18-C20) w latach 1999-2018 w Polsce (w oparciu o dane liczbowe z KRN).



Biorąc pod uwagę dane dla lat 1999 - 2018, dotyczące liczby zachorowań i zgonów na raka jelita grubego w Polsce (Tab. 11), można wnioskować, że liczba zachorowań i zgonów z powodu CRC będzie stale rosła.

Tab. 9. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka jelita grubego (C18, C19, C20) w Polsce w populacji mężczyzn (KRN raporty).

Rok	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane	Zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane
C18 - nowotwór złośliwy jelita grubego								
2014	5401	29,00	17,05	2,09	3957	21,25	11,95	1,35
2015	5742	30,86	17,72	2,18	4208	22,61	12,33	1,35
2016	5944	31,97	17,92	2,18	4232	22,76	12,08	1,31
2017	5832	31,37	17,27	2,11	4181	22,49	11,76	1,29
2018	5983	32,19	17,26	2,11	4195	22,57	11,32	1,22
C19 - nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego								
2014	838	4,50	2,70	0,34	295	1,58	0,89	0,10
2015	856	4,60	2,68	0,35	346	1,86	1,03	0,12
2016	808	4,35	2,49	0,33	379	2,04	1,11	0,13
2017	827	4,45	2,44	0,31	443	2,38	1,24	0,13
2018	907	4,88	2,66	0,34	442	2,38	1,21	0,13
C20 - nowotwór złośliwy odbytnicy								
2014	3622	19,45	11,61	1,46	2047	10,99	6,26	0,72
2015	3571	19,19	11,28	1,43	2144	11,52	6,42	0,74
2016	3584	19,28	11,08	1,42	2089	11,24	6,09	0,68
2017	3419	18,39	10,31	1,30	2161	11,63	6,14	0,70
2018	3557	19,14	10,53	1,32	2219	11,94	6,18	0,71

Tab. 10. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka jelita grubego (C18, C19, C20) w Polsce w populacji kobiet (KRN raporty).

Rok	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane	Zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane
C18								
2014	4938	24,86	11,20	1,37	3400	17,12	6,69	0,74
2015	5073	25,56	11,55	1,38	3547	17,87	6,69	0,72
2016	5119	25,81	11,35	1,36	3582	18,06	6,83	0,74
2017	5073	25,58	11,24	1,38	3573	18,01	6,63	0,73
2018	5029	25,36	10,78	1,28	3664	18,48	6,56	0,70
C19								
2014	618	3,11	1,50	0,19	194	0,98	0,39	0,05
2015	640	3,22	1,50	0,19	277	1,40	0,55	0,06
2016	617	3,11	1,47	0,18	254	1,28	0,49	0,05
2017	674	3,40	1,57	0,19	295	1,49	0,55	0,07
2018	665	3,35	1,55	0,19	276	1,39	0,52	0,06
C20								
2014	2325	11,71	5,52	0,68	1272	6,40	2,59	0,29
2015	2245	11,31	5,25	0,64	1374	6,92	2,73	0,31
2016	2239	11,29	5,13	0,63	1354	6,83	2,59	0,29
2017	2198	11,08	5,11	0,62	1377	6,94	2,58	0,29
2018	2264	11,42	5,12	0,62	1371	6,91	2,52	0,28

Tab. 11. Zachorowania i zgony na raka jelita grubego w Polsce w latach 1999-2018 (KRN Raporty).

Rok	Zachorowania	Zgony	Rok	Zachorowania	Zgony
1999	10798	7139,00	2009	15003	10103,00
2000	11129	7657,00	2010	15568	10508,00
2001	11750	8075,00	2011	15926	10394,00
2002	11968	8208,00	2012	16719	10949,00
2003	12917	8305,00	2013	17180	11052,00
2004	12876	8568,00	2014	17742	11165,00
2005	13700	8768,00	2015	18127	11896,00
2006	13624	8965,00	2016	18311	11890,00
2007	14244	9372,00	2017	18023	12030,00
2008	14442	9915,00	2018	18405	12167,00

Nowotwór złośliwy jelita grubego i odbytncy wymieniany jest w mapie potrzeb zdrowotnych na lata 2021-2026 jako **jeden z 5 problemów zdrowotnych, najbardziej obciążających polskie społeczeństwo** (MPZ 2021).

W celu pomiaru obciążenia chorobą posłużono się wskaźnikiem DALY, który definiuje się jako lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *Disability-Adjusted Life Year*). Wskaźnik ten odzwierciedla lata życia utracone na skutek przedwczesnego zgonu bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku życia w zdrowiu. Wartość DALY obliczana jest jako suma utraconych lat życia z powodu przedwczesnej umieralności w populacji - YLL (ang. *Years of Life Lost*) oraz lat przeżytych w niepełnosprawności - YLD (ang. *Disability adjusted Life Years*) dla osób z daną jednostką chorobową lub jej skutkami (CEAR). Zgodnie z danymi IHME na 2019 rok, w Polsce z powodu raka jelita grubego utracono 350 819 lat życia w zdrowiu (DALY), 9 981 lat przeżytych w niepełnosprawności (YLD) oraz 340 839 lat życia z powodu przedwczesnej umieralności (YLL). Wartości YLL, YLD i DALY, związane z rakiem jelita grubego w Polsce w 2019 r. zestawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Obciążenie rakiem jelita grubego w Polsce (dane na 2019 r.) (IHME 2019).

	YLL	YLD	DALY
ilość	340 838,74	9 980,55	350 819,3
wskaźnik (na 100 000 osób)	886,81	25,97	912,77
roczny przyrost (1990-2019)	1,74%	3,14%	1,77%

2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne

Podstawą w wyborze metody leczenia raka jelita grubego jest ocena stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu oraz diagnoza patomorfologiczna (Kotlos 2016). Zasadnicze znaczenie w planowaniu leczenia chorych na raka jelita grubego ma wykluczenie rozsiewu i naciekania niemożliwych do resekcji narządów sąsiadujących. W większości przypadków stosuje się leczenie operacyjne (przez laparotomię lub laparoskopię) z jednoczesową regionalną limpadenektomią. Możliwa jest również resekcja endoskopowa (w przypadku raka w polipie; leczenie takie może być wystarczające, jeśli jest doszczętne i nie ma cech wskazujących na zajęcie regionalnych węzłów chłonnych) (Szczeklik 2019).

Leczenie przedoperacyjne

W niektórych przypadkach raka odbytnicy stosuje się przedoperacyjną radioterapię (w przypadku guzów T3 lub N1-2, ocenionych klinicznie jako ruchome) lub radiochemioterapię (w przypadku zaawansowanych lokoregionalnie guzów z cechą T4 lub istotnie zaawansowanych guzów z cechą T3, ocenionych klinicznie jako „nieruchome”). Głównym celem takiego postępowania jest zmniejszenie masy guza przed operacją, co zwiększa szansę na radykalny zabieg chirurgiczny, a ponadto zmniejszenie częstości nawrotów miejscowych. W sytuacjach nagłych (z powodu niedrożności) zabieg powinien być ograniczony do wyłonienia przetoki jelitowej (Szczeklik 2019).

Systemowe leczenie przedoperacyjne jest stosowane u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego, u których planowana jest resekcja przerzutów w wątrobie lub w płucach. Dodatkowo leczenie systemowe można zastosować jako metodę przekształcenia przerzutów uznawanych za nieresekcyjne lub prawdopodobnie nieresekcyjne w przerzuty, które można wyciąć (Szczeklik 2019).

Leczenie operacyjne

Zasadniczą metodą leczenia raka odbytnicy lub okrężnicy jest resekcja odcinka jelita z guzem połączona z usunięciem okolicznych węzłów chłonnych. Resekcję wykonuje się metodą tradycyjną lub laparoskopową (z podobnymi odległymi wynikami onkologicznymi). W przypadku niezaawansowanych (cN0), dobrze zróżnicowanych (G1-2) i niewielkich guzów dopuszczalne jest miejscowe wycięcie metodami endoskopowymi, w tym z dostępu przezodbytnowego. W przypadku raka odbytnicy o wyborze metody operacji - poza zaawansowaniem choroby - decydują także odległość guza od zwieraczy. W zależności od możliwości technicznych i innych czynników klinicznych wykonuje się resekcję przednią odbytnicy (tj. operację z zachowaniem zwieraczy, bez stałej przetoki jelitowej) lub amputację brzuszno-kroczoową (z permanentną kolostomią) (Szczeklik 2019).

Niekiedy u chorych na raka odbytnicy, radykalna terapia może być alternatywą dla operacji (dotyczy to w szczególności chorych z poważnymi obciążeniami internistycznymi, którzy nie mogą zostać zoperowani) (Szczeklik 2019).

Przy wyborze strategii leczenia uwzględnia się wiele czynników, z których najważniejszym jest stopień rozprzestrzenienia nowotworu w momencie zabiegu - w tym celu stosowane są: klasyfikacja TNM, Astlera i Collera oraz stopniowanie raków odbytnicy i okrężnicy z uwzględnieniem odsetka 5-letnich przeżyć po operacji (Tab. 7) (Szczeklik 2019).

Leczenie uzupełniające

W przypadku raka okrężnicy, chemioterapia stosowana jest u chorych w dobrym i średnim stopniu sprawności w przypadku obecności przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Dodatkowo w przypadku stwierdzenia obecności innych niekorzystnych czynników ryzyka takich jak cecha pT4, niski stopień zróżnicowania nowotworu (G3), niedostateczna liczba pobranych bądź zbadanych węzłów chłonnych (tj. <12 węzłów) lub w przypadku zwiększonego ryzyka związanego z zabiegiem operacyjnym (operacja ze wskazań pilnych, perforacja guza, rozejście się zespolenia, poważne powikłania infekcyjne w okresie pooperacyjnym) należy rozważyć leczenie systemowe. Radioterapia uzupełniająca nie ma istotnego znaczenia u chorych na raka okrężnicy (Szczeklik 2019).

Zastosowanie chemioterapii ma mniejsze znaczenie u chorych na raka odbytnicy (zwłaszcza u chorych poddanych radioterapii przed operacją). Użycie tej metody jest zasadne kiedy nie

przeprowadzono przedoperacyjnego napromieniania i stwierdzono obecność niekorzystnych czynników rokowniczych (zazwyczaj stosuje się jednocześnie fluorouracyl i folinian wapnia lub kapecytabinę). Znacznie lepiej tolerowana jest radioterapia przedoperacyjna niż pooperacyjna (Szczeklik 2019).

Leczenie systemowe zaawansowanego raka z przerzutami

Chemioterapia przerzutowego raka okrężnicy i odbytnicy przebiega na podobnych zasadach. Jedyną znaczącą różnicą jest to, że w przypadku objawowego raka odbytnicy w stadium uogólnienia możliwe jest zastosowanie radioterapii w celu zmniejszenia objawów ze strony ogniska pierwotnego i uniknięcia stomii w przebiegu dalszego leczenia. Takie postępowanie nie jest praktykowane w przypadku raka okrężnicy o takim samym stopniu zaawansowania. Zwykle u chorych w dobrym stanie sprawności zalecane jest zastosowanie (w pierwszej linii leczenia) schematów zawierających fluorouracyl oraz irynotekan (np. FOLFIRI) lub oksaliplatynę (np. FOLFOX-4 lub CAPOX). Chemioterapię należy przerwać w momencie uzyskania stabilizacji choroby (czas trwania leczenia pierwszej linii: 4-6 miesięcy; można stosować leczenie podtrzymujące, np. kontynuacja monoterapii kapecytabiną) oraz podjąć na nowo w przypadku progresji. Chemioterapia pozwala zmniejszyć ryzyko zgonu oraz wydłużyć czas przeżycia (Szczeklik 2019).

W leczeniu chorych na zaawansowanego raka jelita grubego stosuje się także leki ukierunkowane molekularnie w ramach programu lekowego – bewacyzumab (antagonista VEGF; w 1. - w przypadku obecności mutacji KRAS i NRAS - i 2. linii;), aflibercept (w 2. linii) oraz cetuksymab i panitumumab (w 1. i 3. linii, w przypadku braku mutacji aktywujących genów KRAS, NRAS lub BRAF; antagoniści EGFR), a także połączenie triflurydyny z typiracylem (tj. przeciwnowotworowego analogu nukleozydowego tymidyny i inhibitora fosforylasy tymidynowej; w linii 3. i 4.; Obwieszczenie MZ).

Leczenie nawrotów

U ok. 20% chorych, u których pierwotnie zaawansowanie choroby określono jako II stopień i u 30-50% chorych w stopniu III dochodzi do nawrotu choroby. W takiej sytuacji w pierwszej kolejności należy rozważyć leczenie operacyjne lub radioterapię. Jeśli leczenie, mające na celu wyleczenie chorego nie jest możliwe, należy zastosować leczenie paliatywne. W przypadku osiągnięcia regresji guza nawrotowego po leczeniu systemowym lub radioterapii (konwersja nawrotu pierwotnie nieresekcyjnego do resekcyjnego) należy zaproponować resekcję (o ile nie ma innych przeciwwskazań) (Szczeklik 2019).

Inne metody

Paliatywne leczenie raka jelita grubego obejmuje m.in. udrożnienie odbytnicy zwężonej przez nowotwór. W tym celu stosuje się promienie laserowe, plazmę argonową lub rozprężalny stent umieszczany endoskopowo w miejscu zwężenia (Szczeklik 2019).

Towarzyszące rakowi jelita grubego przerzuty w wątrobie można wyciąć bądź zniszczyć jednym z kilku sposobów: przez przezskórne wstrzyknięcie alkoholu (lub innej substancji) bezpośrednio do guza, termoablację guza (falami o częstotliwości radiowej, mikrofalami), a w przypadku naciekania naczyń wątroby - poprzez zastosowanie skupionej wiązki radioterapii (tzw. radiochirurgia). Stosowanie chemio- i radioembolizacji poprzez odgałęzienia tętnicy wątrobowej ma ograniczone zastosowanie w leczeniu radykalnym przerzutów do wątroby (bywa stosowane jako leczenie umożliwiające wykonanie resekcji wątroby). Aktualnie możliwości chirurgicznego leczenia przerzutów raka jelita grubego w

wątrobie są większe, dzięki większej skuteczności leczenia systemowego (umożliwiającego regresję stopnia zajęcia wątroby i indukującego dłuższe remisje pozwalające na przeprowadzenie kilkietapowych resekcji), rozwojowi technik chirurgicznych oraz metod zwiększających bezpieczeństwo resekcji (np. embolizacja gałęzi żyły wrotnej powodująca czynny przyrost zdrowego mięszu wątroby). Po doszczętnym wycięciu przerzutów (z wątroby lub płuca) 5 lat przeżywa 30-40% chorych. Nawet trzeci, kolejny zabieg usunięcia przerzutów z wątroby może wydłużyć życie chorych, o ile przestrzega się rygorystycznych zasad kwalifikacji do takiego leczenia (Szczeklik 2019).

Monitorowanie

Po doszczętniej operacji raka jelita grubego chorzy podlegają kontroli co 3-6 miesięcy przez pierwsze 2 lata, a później rzadziej do 5-tego roku po zabiegu. Sposób nadzoru różni się w poszczególnych ośrodkach. Zaleca się oznaczanie stężenia antygenu rakowo-łłodowego we krwi co 3 miesiące przez 3 lata od operacji. Rokowanie mogą poprawić powtarzane co rok TK lub USG jamy brzusznej i RTG klatki piersiowej. Pełną kolonoskopię w celu poszukiwania zmian synchronicznych należy wykonać w okresie okołoperacyjnym, czyli przed operacją lub do 6 miesięcy po operacji. Kolejne badania kolonoskopowe należy wykonać rok od operacji, 3 lata później (4 lata od operacji) i 5 lat później (9 lat od operacji). W razie wykrycia w kontrolnej kolonoskopii zmian dużego ryzyka może być konieczne skrócenie odstępów między kolejnymi badaniami (Szczeklik 2019)

2.1.7 Rekomendacje i zalecenie kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej (01.02.2022 r.):

- stronę internetową Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) – https://ptok.pl/dla_lekarzy/aktualne_zalecenia_i_standardy;
- stronę internetową *European Society for Medical Oncology* (ESMO) – <http://www.esmo.org/>;
- stronę internetową *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) – https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp;
- stronę internetową *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) – <https://www.nice.org.uk/>;
- stronę internetową *National Cancer Institute* (NCI) – <https://www.cancer.gov/>;
- stronę internetową *Sociedad Española de Oncología Médica* - <https://seom.org/>
- stronę internetową *Alberta Health Services* - <https://albertahealthservices.ca/>

W poniższej tabeli zestawiono interwencje zalecane w I linii leczenia raka jelita grubego z przerzutami według odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej.¹

¹ Nie przedstawiono zaleceń dotyczących leczenia RJG w dobie pandemii COVID-19, ponieważ nie dotyczą one aktualizacji o nowe terapie a jedynie zwrócenia uwagi na częstość wizyt/podań/hospitalizacji/zabiegów.

Odnalezione wytyczne przedstawiają różne strategie terapeutyczne, zalecane w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami. Wszystkie z nich rekomendują stosowanie chemioterapii złożonej w większości przypadków z fluorouracylu, oksaliplatyny, irynotekanu lub leukoworyny w różnych kombinacjach (schemat FOLFOX lub FOLFIRI a u niektórych chorych FOLFOXIRI). W większości wytycznych zalecane jest również stosowanie bewacyzumabu, cetuksymabu lub panitumumabu (w skojarzeniu z chemioterapią) oraz kapecytabiny (schemat chemioterapii - CAPOX; leki anty-EGFR nie powinny być kojarzone ze schematami zawierającymi kapecytabinę). Wybór konkretnej strategii terapeutycznej spośród terapii biologicznych uzależniony jest m.in. od obecności mutacji KRAS, NRAS oraz BRAF. W przypadku wytycznych opracowanych po dacie rejestracji pembrolizumabu przez EMA (21 stycznia 2021 r.) rekomendowane jest stosowanie pembrolizumabu jako leku pierwszego rzutu, stosowanego u pacjentów z mCRC i MSI-H/dMMR (NICE 2020 + NICE 2021 ścieżki terapeutyczne, NCCN 2021 v3 colon, NCCN 2021 v2 rectal, NCI 2022) – patrz rozdz. 2.1.7.1. Należy zwrócić uwagę na wartość dodaną pembrolizumabu w związku z jego znacznie rzadszym dawkowaniem (nawet co 6 tygodni) w porównaniu do terapii wchodzących w skład obecnej opieki standardowej (schematy podawane co 2 tyg. a nawet co tydzień) i podawania bez skojarzenia z chemioterapią (mniej leków to mniejsze obciążenie dla organizmu i mniejsza toksyczność leczenia).

Tab. 13. Przegląd interwencji zalecanych w I linii leczenia raka jelita grubego z przerzutami wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020 (a i b)	<p>Zasady dotyczące chemioterapii przerzutowego raka odbytnicy i raka okrężnicy są takie same.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia systemowego, poza informacjami o wydolności narządowej, u chorych, u których planowana jest terapia co najmniej dwulekowa, niezbędne jest przeprowadzenie diagnostyki molekularnej (stan eksonów 2.-4. Genów KRAS i NRAS, mutacje V600 BRAF), stanowiącej warunek dołączenia leku biologicznego i dającej także informacje prognostyczne (niekorzystne rokowanie u chorych z mutacją V600 BRAF) (I, A).</p> <p>Wybór leczenia pierwszej linii, poza dostępnością poszczególnych leków, zależy przede wszystkim od: stanu sprawności chorych, współistniejącej chorobowości, wieku biologicznego (IV, A); dynamiki choroby nowotworowej, objawów nowotworu, wyników badań laboratoryjnych oraz stopnia zajęcia narządów krytycznych (IV, A); charakterystyki molekularnej nowotworu (I, A); wcześniejszego leczenia uzupełniającego (II, B); preferencji chorych, dotyczących spodziewanej toksyczności (V, A).</p> <p>U chorych bez przeciwwskazań do intensywniejszego leczenia regułą stanowi stosowanie chemioterapii co najmniej dwulekowej z dodatkiem leku biologicznego (I, A). Wybór leku dodanego do fluoropirymidyny w pierwszej linii terapii paliatywnej musi uwzględniać rodzaj przebytego leczenia uzupełniającego (preferowane zastosowanie irynotekanu u chorych leczonych uzupełniająco z użyciem oksaliplatyny) (I, B).</p> <p>Dla niektórych skojarzeń leków anty-EGFR z chemioterapią bezpośrednio wykazano w badaniach III fazy wpływ na wydłużenie czasu przeżycia ogólnego (różnica w medianach zwykle kilka miesięcy), np. cetuksymab skojarzony z chemioterapią FOLFIRI albo FOLFOX i panitumumab skojarzony z chemioterapią FOLFOX. Warunkiem odniesienia korzyści z podania leku anty-EGFR jest wykazanie w komórkach nowotworowych prawidłowego stanu eksonów 2.-4. genów KRAS i NRAS, czyli tzw. prawidłowego stanu genów RAS (I, A). Istotne znaczenie ma także potwierdzenie nieobecności mutacji V600 genu BRAF (II, B). Leki anty-EGFR nie powinny być kojarzone ze schematami zawierającymi kapecytabinę (II, E).</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Dane dotyczące wartości leków antyangiogennych są niejednoznaczne, chociaż wykazano wpływ bewacyzumabu skojarzonego ze schematem IFL na wydłużenie czasu przeżycia. Praktyczna wartość tej obserwacji jest mała ze względu na to, że schemat IFL uznaje się obecnie za nieoptymalny i nie powinien być stosowany (I, C). Metaanaliza 7 badań z randomizacją wskazuje, że dodanie bewacyzumabu do chemioterapii zawierającej irynotekan albo oksaliplatynę i fluorouracyl stosowany w przedłużonych wlewach wpływa na istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji, ale nie czasu przeżycia ogólnego (I, B).</p> <p>Bezpośrednie porównania leków anti-EGFR i bewacyzumabu skojarzonych z chemioterapią dają sprzeczne wyniki.</p> <p>Intensyfikacja chemioterapii, polegająca na podaniu trzech leków, a nie dwóch, z dodatkiem lub bez dodatku leku biologicznego, nie ma jednoznacznego wpływu na poprawę rokowania (II, C), jest natomiast postępowaniem związanym z większą toksycznością. U niektórych chorych, będących w bardzo dobrym stanie sprawności, ale zagrożonych wystąpieniem kryzy narządowej lub cechujących się niekorzystnym rokowaniem (np. mutacja BRAF V600), takie postępowanie (np. FOLFOXIRI ± bewacyzumab) może jednak stanowić preferowaną opcję (II, B).</p> <p>Jeśli chemioterapia jest stosowana bez leku biologicznego, schematy z irynotekaniem albo oksaliplatyną mają podobną skuteczność (I, A), a decyzja o wyborze rodzaju chemioterapii powinna uwzględniać spodziewaną toksyczność.</p> <p>U chorych preferujących mniej intensywne leczenie, a także będących w gorszym stanie sprawności, w podeszłym wieku lub z istotną współchorobowością stosuje się monoterapię fluoropirymidyną (fluorouracyl z kwasem folinowym, kapecytabina) (I, A). Dodanie do fluoropirymidyny bewacyzumabu wpływa na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji i czasu przeżycia ogólnego (I, B).</p> <p>Leczenie pierwszej linii prowadzi się do czasu wystąpienia progresji lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności (I, A). Strategie deeskalacji leczenia systemowego są opcją, której wartość nie została potwierdzona w dobrze zaprojektowanych badaniach z randomizacją (II, D).</p>
<p>NICE 2020 + NICE 2021 ścieżki terapeutyczne</p>	<p>Leczenie I linii raka jelita grubego: Należy wykonać test na obecność mutacji RAS i BRAF V600E* u wszystkich osób z przerzutowym rakiem jelita grubego nadających się do leczenia systemowego.</p> <p>Kapecytabina podawana doustnie jest zalecana jako opcja leczenia pierwszego rzutu przerzutowego raka jelita grubego. Decyzja o wyborze schematu leczenia, spośród podawanych dożylnie 5 FU/kwasu folinowego lub doustnej kapecytabiny, powinna być podjęta wspólnie przez pacjenta i lekarza prowadzącego (po dyskusji na temat przeciwwskazań i profilu działań niepożądanych leków, a także stanu klinicznego i preferencji pacjenta).</p> <p>Pembrolizumab jest zalecany jako opcja w nieleczonym raku jelita grubego z MSI-H/dMMR u dorosłych.</p> <p>Cetuksymab jest zalecany, w ramach wskazania rejestracyjnego, jako alternatywa dla wcześniej nielezonego, wykazującego ekspresję EGFR, przerzutowego raka jelita grubego, z genami RAS typu dzikiego**, u dorosłych w skojarzeniu z: FOLFOX lub FOLFIRI.</p> <p>Panitumumab jest zalecany, w ramach wskazania rejestracyjnego, jako opcja leczenia uprzednio nielezonego raka jelita grubego z przerzutami, z genami RAS typu dzikiego**, u dorosłych w skojarzeniu z: FOLFOX lub FOLFIRI.</p> <p>Nie zaleca się stosowania bewacyzumabu w skojarzeniu z oksaliplatyną i fluorouracylem z kwasem folinowym lub kapecytabiną w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego.</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z 5-FU plus kwas folinowy, z irynotekaniem lub bez, nie jest zalecany w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego raka jelita grubego.</p> <p>Próba My5-FU stosowana jest wyłącznie w celu dostosowania dawki u pacjentów stosujących 5-FU w formie wlewu ciągłego.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	Do rozważenia jest chirurgiczna resekcja guza pierwotnego u osób z nieuleczalnym rakiem jelita grubego z przerzutami, którzy otrzymują leczenie systemowe i mają bezobjawowy guz pierwotny.
ESMO 2016	<p>Rak jelita grubego - I linia leczenia:</p> <p>Powszechnie stosowana terapia choroby przerzutowej bazuje na chemioterapii skojarzonej, złożonej z fluoropirymidyny oraz oksaliplatyny lub irynotekanu. U większości pacjentów możliwe jest zastosowanie schematów FOLFOX, CAPOX lub FOLFIRI, a u wybranych chorych - schematów trójlekowych tj. FOLFOXIRI lub fluoropirymidyny w monoterapii (chorzy z bezobjawowymi, pierwotnie nieoperacyjnymi zmianami przerzutowymi, którzy będą mogli być zakwalifikowani do leczenia kilkoma liniami terapii lub którzy nie kwalifikują się do leczenia skojarzonego).</p> <p>Zastosowanie cetuksymabu i panitumumabu ograniczone jest do pacjentów bez mutacji w genie RAS (typ dziki).</p> <p>Biologiczne (ukierunkowane molekularnie) preparaty są wskazane w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów, chyba że są przeciwwskazane (I, A).</p> <p>Stosowanie bewacyzumabu zalecane jest w połączeniu z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapią skojarzoną FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI; • chemioterapią FOLFOXIRI, u wybranych, sprawnych i zmotywowanych, pacjentów, u których celem jest redukcja objętości guza i potencjalnie także u pacjentów z nowotworami z mutacją BRAF (II, B); • fluoropirymidyną w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują leczenia agresywnego (I, B). <p>Cetuksymab i panitumumab należy stosować w połączeniu z chemioterapią skojarzoną FOLFOX/FOLFIRI (I, A). Schematy na bazie kapecytabiny i 5 FU (w postaci bolusa) nie powinny być skojarzone z preparatami anty EGFR (I, E).</p> <p>W wytycznych zawarto jedynie wzmiankę (z uwagi na to, że są to wytyczne z 2016r. a pembrolizumab został zarejestrowany przez EMA 21 stycznia 2021r.), dotyczącą pembrolizumabu jako nowej, obiecującej możliwości zastosowania u chorych z przerzutowym CRC z dMMR.</p>
NCCN 2021 v3 colon, NCCN 2021 v2 rectal	<p>W zaawansowanym/przerzutowym raku jelita grubego (okrężnicy i odbytnicy) zaleca się w pierwszej linii (wszystkie rekomendacje są typu 2A, chyba że wskazano inaczej):</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci nadający się do intensywnej terapii <ul style="list-style-type: none"> ○ FOLFOX ○ FOLFOX+bewacyzumab ○ CapeOx ○ CapeOx+bewacyzumab ○ FOLFOX+cetuksymab - KRAS/NRAS/BRAF WT i tylko lewostronne guzy ○ FOLFOX+panitumumab - j.w. ○ FOLFIRI# ○ FOLFIRI#+bewacyzumab ○ FOLFIRI#+cetuksymab - KRAS/NRAS/BRAF WT i tylko lewostronne guzy ○ FOLFIRI#+panitumumab - j.w. ○ FOLFOXIRI#,# ○ FOLFOXIRI#,#/bewacyzumab ○ Niwolumab - tylko z dMMR/MSI-H; w przypadku odpowiedzi rozważ przerwanie terapii inhibitorami punktów kontrolnych po 2 latach leczenia ○ Pembrolizumab (preferowany od NIV±IPI) - j.w.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Niwolumab+ipilumab - j.w. ● pacjenci nienadający się do intensywnej terapii <ul style="list-style-type: none"> ○ 5-FU+leukoworyna ○ 5-FU+leukoworyna+bewacyzumab ○ Kapecytabina ○ Kapecytabina+bewacyzumab ○ Cetuksymab - kategoria 2B rekomendacji, KRAS/NRAS/BRAF WT i tylko lewostronne guzy ○ Panitumumab - j.w. ○ Niwolumab - tylko z dMMR/MSI-H; w przypadku odpowiedzi rozważ przerwanie terapii inhibitorami punktów kontrolnych po 2 latach leczenia ○ Pembrolizumab (preferowany od NIV) - j.w. ○ Niwolumab+ipilumab - kategoria rekomendacji 2B, tylko u chorych z dMMR/MSI-H; w przypadku odpowiedzi rozważ przerwanie terapii inhibitorami punktów kontrolnych po 2 latach leczenia ○ Trastuzumab+pertuzumab - amplifikacja HER2, RAS i BRAF WT; ○ Trastuzumab+lapatynib - j.w. ○ Trastuzumab derukstekanu (ang. <i>fam-trastuzumab derutecan-nxki</i>) - j.w.; może nie być wskazany u chorych z problemami płucnymi.
NCI 2022	<p>Zalecane postępowanie pierwszego rzutu w przerzutowym raku jelita grubego (okrężnicy i odbytnicy) obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● terapię systemową: <ul style="list-style-type: none"> ○ składającą się z zaakceptowanych przez FDA następujących leków (podawanych w monoterapii bądź w terapii skojarzonej): 5-FU, kapecytabina, irynotekan, oksaliplatyna, FOLFOXIRI (irynotekan, oksaliplatyna, LV, 5-FU), bewacyzumab, cetuksymab, panitumumab, przeciwciała anty-EGFR lub anty-VEGF; ● immunoterapię: <ul style="list-style-type: none"> ○ pembrolizumab w monoterapii (w oparciu o wyniki randomizowanego badania fazy III, KEYNOTE-177, przeprowadzonego u 307 chorych z wcześniej nieleczonym RJG z przerzutami z MSI-H/dMMR); ○ niwolumab w skojarzeniu z ipilumabem (w oparciu o wyniki jednoramiennego badania fazy II, CheckMate-142, przeprowadzonego u chorych z wcześniej nieleczonym RJG z przerzutami z MSI-H/dMMR – wyniki zaprezentowano w abstrakcie dla 45 chorych). <p>W przypadku pacjentów z nowotworem miejscowo nawrotowym lub przerzutowym (przerzuty tylko do wątroby lub płuc) resekcja chirurgiczna, jeżeli jest wykonalna, jest jedyną terapią z intencją wyleczenia.</p>
SEOM 2019	<p>Leczenie pierwszej linii opiera się na terapii kombinowanej, zawierającej bewacyzumab albo jeden z leków anty-EGFR (panitumumab lub cetuksymab). Zaleca się skojarzoną chemioterapię w schematach zawierających fluoropirymidyny (fluorouracyl lub kapecytabinę) i oksaliplatyną lub irynotekan.</p> <p>Rozważając dostępne skojarzenia nie zaleca się skojarzenia kapecytabiny i irynotekanu, jak również skojarzenie przeciwciał anty-EGFR z kapecytabiną. Jak wykazano w badaniach III fazy stosowanie skojarzeń trójlekowych zawierających fluorouracyl, oksaliplatynę i irynotekan (FOLFOXIRI) jest bezpieczne i skuteczne, zarówno jako jednostkowa terapia jak i w skojarzeniu z bewacyzumabem (I, A).</p> <p>Na wybór leczenia w przypadku chorych, u których brak mutacji genów RAS i BRAF może mieć wpływ pierwotna lokalizacja guza. Analiza wyników badań, w których stosowano chemioterapię w skojarzeniu z przeciwciałami anty-EGFR wykazała, że</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>korzyści z leczenia I linii odnoszą chorzy z guzem po lewej stronie, podczas gdy chorzy z guzem zlokalizowanym po prawej stronie z zastosowania skojarzenia chemioterapii z bewacyzumabem (I, A).</p> <p>W ramach I linii leczenia u chorych z mutacjami genów RAS lub BRAF zaleca się skojarzenia chemioterapii z bewacyzumabem, niezależnie od lokalizacji guza (I, A). Immunoterapia z użyciem pembrolizumabu jest rozważana jako możliwa opcja terapeutyczna leczenia opornego CRC z MSI-H/dMMR, jednakże w momencie powstania wytycznych nie była zaaprobowana przez EMA (jedynie przez FDA).</p>
AHS 2021	<p>Pierwsza linia leczenia anty-EGFR obejmuje schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cetuksymab + FOLFIRI; • panitumumab + FOLFOX; • panitumumab + FOLFIRI. <p>Niezalecane jest podawanie inhibitorów EGFR w skojarzeniu z bewacyzumabem, ponieważ badania kliniczne dotyczące tego skojarzenia wykazały gorsze efekty terapeutyczne.</p> <p>U pacjentów z MSI-H lub dMMR w przerzutowym raku jelita grubego po zastosowaniu pembrolizumabu, odnotowano wyższe wartości PFS w porównaniu do standardowej chemioterapii, przy jednocześnie mniejszej częstości występowania działań niepożądanych.</p>

EGFR - receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*); WT - typu dzikiego (ang. *wild type*); * mutacja genu BRAF; ** tj. geny KRAS i NRAS bez mutacji; † irynotekan powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zespołem Gilberta lub podwyższoną bilirubiną w osoczu; dostępny jest komercyjny test w kierunku UGT1A1; ‡ FOLFOXIRI należy zdecydowanie rozważyć u pacjentów w doskonałym stanie sprawności.

Wytyczne PTOK 2020:

Poziomy dowodów

- I. Dowody z co najmniej jednego dużego badania z randomizacją o dobrej jakości i metodologicznej (niski potencjał stronniczości) lub metaanalizy dobrze prowadzonych badań z randomizacją bez różnorodności.
- II. Małe badania z losowym doбором chorych lub duże próby losowe z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) albo metaanaliza takich prób lub prób z wykazami niejednorodności.
- III. Prospektywne badania kohortowe.
- IV. Retrospektywne badania kohortowe lub analizy przypadków.
- V. Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.

Stopnie rekomendacji

- A - Silne dowody skuteczności z istotną korzyścią kliniczną – postępowanie zdecydowanie zalecane.
- B - Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną – postępowanie ogólnie zalecane.
- C - Niewystarczające dowody potwierdzające skuteczność lub korzyść, które nie przewyższają ryzyka bądź wad (zdarzenia niepożądane, koszty) – zazwyczaj niezalecane.
- D - Umiarkowane dowody na skuteczność lub niekorzystny wynik – zazwyczaj niezalecane.
- E - Silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystny wynik – zdecydowanie niezalecane.

Wytyczne ESMO 2016:

Poziomy dowodów

- I - Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrej jakości randomizowanych badań bez heterogeniczności;
- II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań o wykazanej heterogeniczności
- III - Prospektywne badania kohortowe
- IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne
- V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów

Stopnie rekomendacji

- A - Mocne dowody skuteczności z istotną korzyścią kliniczną, silna rekomendacja
- B - Mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie rekomendowane
- C - Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem ani wadami (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalnie rekomendowane
- D - Umiarkowane dowody dotyczące braku skuteczności lub bezpieczeństwa, generalnie nie zalecane
- E - Mocne dowody dotyczące braku skuteczności lub bezpieczeństwa, nigdy nie zalecane

Wytyczne NCCN:

- 1 - Rekomendacja na podstawie dowodów wysokiego poziomu, jednolita opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa;
- 2A - Rekomendacja na podstawie dowodów niższego poziomu, jednolita opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa;
- 2B - Rekomendacja na podstawie dowodów niższego poziomu, ogólna opinia członków NCCN, że interwencja jest właściwa;
- 3 - Rekomendacja na podstawie dowodów jakiegokolwiek poziomu, istotna niezgodność członków NCCN, że interwencja jest właściwa.

Wytyczne SEOM 2019:

- I - dowody pochodzące z co najmniej 1 dużego RCT, charakteryzującego się dobrą jakością pod względem metodologii (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiza poprawnie przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności;
- A- mocny dowód skuteczności, dowodzący znacznej korzyści klinicznej, silna rekomendacja

2.1.7.1 Pembrolizumab – podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie opisanych wytycznych klinicznych dotyczących stosowania pembrolizumabu w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami. W przypadku wytycznych opracowanych po dacie rejestracji pembrolizumabu przez EMA (21 stycznia 2021 r.) rekomendowane jest stosowanie pembrolizumabu jako leku pierwszego rzutu u pacjentów z CRC i MSI-H/dMMR (NICE 2020 + NICE 2021 ścieżki terapeutyczne, NCCN 2021 v3 colon, NCCN 2021 v2 rectal, NCI 2022)

Tab. 14. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących zastosowania pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu.

Wytyczne	Opis miejsca terapeutycznego pembrolizumabu
PTOK 2020 (a i b)	Brak informacji dotyczących pembrolizumabu - wytyczne opublikowane w roku 2020 (pembrolizumab został zarejestrowany przez EMA 21 stycznia 2021r.).
NICE 2020 + NICE 2021 ścieżki terapeutyczne	Pembrolizumab jest zalecany jako lek pierwszego rzutu u chorych z MSI-H/dMMR u dorosłych, tylko jeśli: leczenie pembrolizumabem zostanie przerwane po 2 latach i nie ma udokumentowanej progresji choroby.
ESMO 2016	W wytycznych zawarto jedynie wzmiankę (z uwagi na to, że są to wytyczne z 2016r. a pembrolizumab został zarejestrowany przez EMA 21 stycznia 2021r.), dotyczącą pembrolizumabu jako nowej, obiecującej możliwości zastosowania u chorych z przerzutowym CRC z dMMR.
NCCN 2021 v3 colon, NCCN 2021 v2 rectal	Pembrolizumab jest zalecanym lekiem pierwszego rzutu w zaawansowanym/przerzutowym CRC tylko u chorych z dMMR/MSI-H.
NCI 2022	Zalecane jest stosowanie pembrolizumabu jako leku pierwszego rzutu w leczeniu IV stadium CRC z MSI-H/dMMR (na podstawie badania KEYNOTE-177).
SEOM 2019	Immunoterapia z użyciem pembrolizumabu jest rozważana jako możliwa opcja terapeutyczna leczenia opornego CRC z MSI-H/dMMR, jednakże w momencie powstania wytycznych nie była zaaprobowana przez EMA (jedynie przez FDA).
AHS 2021	U pacjentów z MSI-H lub dMMR w przerzutowym raku jelita grubego po zastosowaniu pembrolizumabu, odnotowano wyższe wartości PFS w porównaniu do standardowej chemioterapii, przy jednocześnie mniejszej częstości występowania działań niepożądanych.

2.2 Wybór populacji docelowej

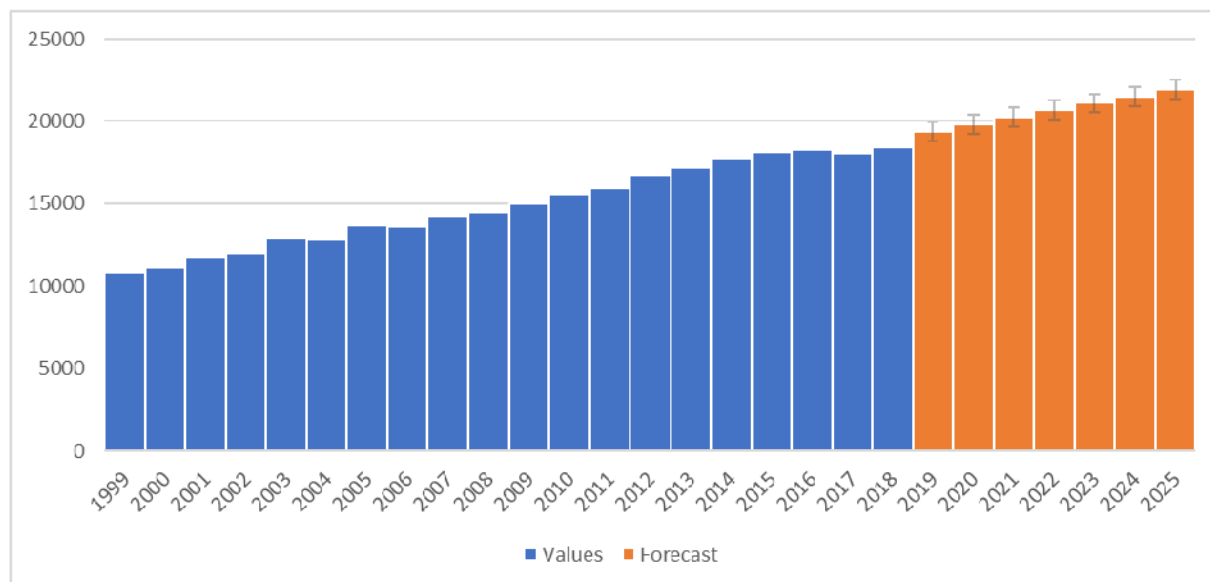
Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią dorośli chorzy z nieleczonym wcześniej rakiem jelita grubego z przerzutami z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania. Populacja ta jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla pembrolizumabu w raku jelita grubego (ChPL Keytruda).

2.2.1 Liczebność populacji docelowej

Wielkość populacji wskazanej we wniosku została określona na podstawie danych epidemiologicznych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN raporty), raportu „Proces leczenia w Polsce - analizy i modele, tom I: onkologia” (wykorzystującego dane KRN i NFZ; Więckowska 2015) i publikacji zagranicznych [redacted]

W oparciu o dane KRN na lata 1999-2018 (KRN raporty) ekstrapolowano liczbę zachorowań na raka jelita grubego (C18-C20) w Polsce na kolejne lata – patrz wykres poniżej. Liczba zachorowań na raka jelita grubego (C18-C20) w Polsce wyniesie 20 230 w 2022 r. (stan aktualny), 21 088 w 2023 r. (prognozowany I rok refundacji pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego) i 21 517 w 2024 r. (II rok refundacji).

Rys. 9. Liczba zachorowań na raka jelita grubego (C18-C20) w latach 1999-2018 (KRN raporty) oraz przewidywana liczba zachorowań w latach 2019-2025 w Polsce (ekstrapolacja*).



* przy zastosowaniu narzędzia Prognozy w MS Excel.

Na podstawie raportu „Proces leczenia w Polsce - analizy i modele, tom I: onkologia” (wykorzystującego dane KRN i NFZ; Więckowska 2015) przyjęto, że odsetek chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego wynosi 33%². Odsetek chorych kwalifikujących się do leczenia w I linii w ramach programu lekowego B.4 oszacowano na 54% w oparciu również o wspomniany wyżej raport (na podstawie chorych leczonych chemioterapią w IV stadium zaawansowania nowotworu; Więckowska 2015). Z kolei odsetek chorych z MSI-H/dMMR w zaawansowanym raku jelita grubego przyjęto w oparciu o

[Redacted text]

² Dotyczy kodów C18-C21, ale kod C21 ze względu na niewielką liczbę przypadków nie powinien mieć istotnego wpływu na wyniki.

Tab. 15. Liczebności populacji docelowej.

	Obecnie (2022)	I rok (2023)	II rok (2024)	Źródło
Liczba chorych z rakiem jelita grubego (zachorowania)	20 230	21 088	21 517	KRN raporty ekstrapolacja
Odsetek chorych z zaawansowanym RJG (stadium IV)	33%	33%	33%	Więckowska 2015 (rys. 8 str. 236 i rys. 9 str. 239)
Liczba chorych z zaawansowanym RJG (stadium IV)	6 590	6 869	7 009	Iloczyn powyższych
Odsetek chorych z zaawansowanym RJG kwalifikujących się do leczenia w I linii w ramach programu lekowego B.4	54%	54%	54%	Więckowska 2015 (rys. 8 str. 236 i rys. 9 str. 239)
Liczba chorych z zaawansowanym RJG kwalifikujących się do leczenia w I linii w ramach programu B.4	3 584	3 736	3 812	Iloczyn powyższych
Odsetek chorych z zaawansowanym RJG i MSI-H/dMMR	█	█	█	█
Liczba chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego, kwalifikujących się do leczenia w I linii w ramach programu B.4, z MSI-H/dMMR	█	█	█	█

RJG - rak jelita grubego.

Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na podstawie stanowiska █ ekspertów w dziedzinie onkologii (patrz rozdz. 10. 1 w Analizie wpływu na budżet) na █ pacjentów w I roku i █ pacjentów w II roku (nowi pacjenci) od wprowadzenia do programu lekowego w związku ze stopniowym przejmowaniem docelowego rynku przez pembrolizumab - patrz tabela poniżej.

Ponadto analizowano wariant minimalny i maksymalny analizy.

Tab. 16. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

	I ROK	II ROK	Źródło
Populacja leczona pembrolizumabem w kolejnych latach w związku ze stopniowym przejmowaniem rynku	█	█	badanie ankietowe (patrz rozdz. rozdz. 10.1 w Analizie wpływu na budżet) - BC wartości średnie, MIN minimalne, MAX maksymalne
	█	█	
	█	█	
	█	█	

BC - wariant podstawowy analizy wpływu na budżet (ang. *base case*); MAX - wariant maksymalny analizy wpływu na budżet MIN - wariant minimalny analizy wpływu na budżet.

3 Interwencja

3.1 Charakterystyka interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące pembrolizumabu. Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Keytruda® (ChPL Keytruda), dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA).

Tab. 17. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Keytruda).

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Keytruda 25 mg/ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Jedna fiolka 4 ml koncentratu zawiera 100 mg pembrolizumabu. Pembrolizumab sprzedawany jest w następujących opakowaniach: <ul style="list-style-type: none">• 25 mg/ml - 1 fiol. 4 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji: 05901549325126, Rpz, nr EU: EU/1/15/1024/002
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne. Kod ATC: L01XC18
Substancja czynna	Pembrolizumab
Wskazanie rejestracyjne	<p>Czerniak</p> <p>Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych. U osób dorosłych pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji.</p> <p>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</p> <p>Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. <i>tumour proportion score</i>, TPS) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.</p> <p>Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nieplaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej.</p> <p>Pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych.</p> <p>Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem pembrolizumabu należy również zastosować terapię celowaną.</p> <p>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. cHL, <i>classical Hodgkin lymphoma</i>)</p>

Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia.

Rak urotelialny

Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.

Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. *Combined Positive Score*, CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, *head and neck squamous cell carcinoma*)

Pembrolizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .

Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.

Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, *renal cell carcinoma*)

Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.

Pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.

Rak jelita grubego (CRC)

Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością m mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania.

Rak przetyku

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

Potrójnie ujemny rak piersi (ang. *triple-negative breast cancer*, TNBC)

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance

	<p>nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.</p> <p>Rak endometrium (ang. <i>endometrial carcinoma</i>, EC)</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatinibem jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii.</p>
Wnioskowane wskazanie	<p>Pembrolizumab w monoterapii jest wnioskowany w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania.</p>
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.</p> <p>Zalecana dawka pembrolizumabu w monoterapii u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z klasycznym chłoniakiem Hodgkina to 2 mg/kg masy ciała (mc.) (maksymalnie do 200 mg) co 3 tygodnie, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.</p> <p>Pacjentom powinno się podawać pembrolizumab do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji.</p> <p>W leczeniu adjuwantowym czerniaka pembrolizumab należy podawać aż do nawrotu choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub przez okres do jednego roku.</p> <p>Modyfikacje leczenia w zależności od indywidualnej tolerancji i bezpieczeństwa pembrolizumabu oraz dawkowanie u szczególnych grup pacjentów zostały przedstawione szczegółowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>
Droga podania	<p>Wlew dożylny.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Pembrolizumab wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza.</p>

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 18. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

<p>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 marca 2020 r.</p>
<p>Zarejestrowane wskazania do stosowania</p>	<p>Rak jelita grubego Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością m mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania.</p> <p>Czerniak Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych. U osób dorosłych pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji.</p> <p>Niedrobnokomórkowy rak płuca Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej. Pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych. Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem pembrolizumabu należy również zastosować terapię celowaną.</p> <p>Klasyczny chłoniak Hodgkina Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia.</p> <p>Rak urotelialny Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej</p>

	<p>cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10.</p> <p>Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi Pembrolizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1.</p> <p>Pembrolizumab w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.</p> <p>Rak nerkowokomórkowy Pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.</p> <p>Pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.</p> <p>Rak przetyku Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10.</p> <p>Potrójnie ujemny rak piersi Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.</p> <p>Rak endometrium Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub radioterapii.</p>
Status leku sierocego	Brak.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (tj.: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, polisorbat 80 (E433), woda do wstrzykiwań).

3.1.3 Przedawkowanie

Nie ma informacji dotyczących przedawkowania pembrolizumabu.

W przypadku przedawkowania, pacjentów należy ściśle obserwować w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych i zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu (patrz poniżej „Opis wybranych działań niepożądanych”).

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 6185 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, po resekcji czerniaka stopnia III (leczenie adjuwantowe), z NDRP, cHL, rakiem urotelialnym, płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi lub rakiem jelita grubego przyjmujących cztery różne dawki (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie). Częstości występowania podane poniżej i w Tab. 19 określono na podstawie wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego. W tej populacji pacjentów mediana czasu obserwacji wynosiła 7,6 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 47 miesięcy), a do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu należały: zmęczenie (32%), nudności (21%) i biegunka (21%). Większość działań niepożądanych zgłoszonych w przypadku monoterapii miała nasilenie stopni 1 lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oceniano w badaniach klinicznych w grupie 2033 pacjentów z NDRP, płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, rakiem przetyku lub potrójnie ujemnym rakiem piersi, którzy otrzymywali pembrolizumab co 3 tygodnie w dawce wynoszącej 200 mg, 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: niedokrwistość (52%), nudności (52%), zmęczenie (37%), zaparcia (34%), neutropenia (33%), biegunka (32%), zmniejszenie łaknienia (30%), i wymioty (28%). Działania niepożądane stopni 3-5 u pacjentów z NDRP występowały z częstością wynoszącą 67% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 66% w grupie stosującej tylko chemioterapię. U pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi występowały one z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie otrzymującej chemioterapię w skojarzeniu z cetuksymabem, u pacjentów z rakiem przetyku

występowały one z częstością wynoszącą 86% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem oraz 83% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi występowały one z częstością wynoszącą 78% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem oraz 74% w grupie stosującej tylko chemioterapię.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem lub lenwatynibem w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym oraz w skojarzeniu z lenwatynibem w zaawansowanym raku endometrium oceniono w badaniach klinicznych łącznie u 1456 pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, którzy otrzymywali odpowiednio 200 mg pembrolizumabu co 3 tygodnie z aksytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub lenwatynibem w dawce 20 mg raz na dobę. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały biegunka (58%), nadciśnienie tętnicze (54%), niedoczynność tarczycy (46%), zmęczenie (41%), zmniejszone łaknienie (40%), nudności (40%), ból stawów (30%), wymioty (28%), zmniejszenie masy ciała (28%), dysfonia (28%), ból brzucha (28%), białkomocz (27%), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (26%), wysypka (26%), zapalenie jamy ustnej (25%), zaparcia (25%), ból kostno-mięśniowy (23%), ból głowy (23%) i kaszel (21%). Działania niepożądane stopnia 3. - 5. u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym występowały z częstością wynoszącą 80% w grupie stosującej pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem lub lenwatynibem i 71% w przypadku stosowania tylko sunitynibu. Działania niepożądane stopnia 3. - 5. u pacjentów z rakiem endometrium występowały z częstością wynoszącą 89% w grupie stosującej pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatynibem i 73% w przypadku stosowania samej chemioterapii.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych pembrolizumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub innymi lekami przeciwnowotworowymi, lub zgłoszone po wprowadzeniu pembrolizumabu do obrotu. Działania niepożądane występujące w przypadku stosowania pembrolizumabu w monoterapii lub samej chemioterapii mogą wystąpić w czasie leczenia tymi produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu, nawet jeśli takie działania nie były zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego. Te działania niepożądane przedstawione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstości występowania są określone następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono w kolejności zmniejszającego się nasilenia. Działania niepożądane występujące w przypadku stosowania leczenia pembrolizumabem lub składników leczenia skojarzonego podawanych w monoterapii mogą wystąpić podczas leczenia tymi produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu, nawet jeśli takie działania nie były zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa skojarzonego stosowania pembrolizumabu, znajdują się w ChPL odpowiednich produktów leczniczych wchodzących w skład leczenia skojarzonego.

Tab. 19. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem*.

	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatynibem
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Bardzo często		zapalenie płuc	infekcje dróg moczowych
Często	zapalenie płuc		zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bardzo często	niedokrwistość	niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, leukopenia	niedokrwistość
Często	trombocytopenia, neutropenia, limfopenia	gorączka neutropeniczna, limfopenia	neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, limfopenia
Niezbyt często	leukopenia, eozynofilia	eozynofilia	eozynofilia
Rzadko	immunologiczna trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna, wybiórcza aplazja czerwonych, limfocytopenia, limfocytopenia, limfocytopenia, limfocytopenia, limfocytopenia		
Zaburzenia układu immunologicznego			
Często	reakcja związana z infuzją dożylną ^a	reakcja związana z infuzją dożylną ^a	reakcja związana z infuzją dożylną ^a
Niezbyt często	sarkoidoza		
Częstość nieznana	odrzućcie przeszczepionego narządu łitego		
Zaburzenia endokrynologiczne			
Bardzo często	niedoczynność tarczycy ^b	niedoczynność tarczycy	niedoczynność tarczycy
Często	nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy ^c	nadczynność tarczycy ^d	niedoczynność kory nadnerczy ^e , nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy ^c
Niezbyt często	niedoczynność kory nadnerczy ^e , zapalenie przysadki mózgowej ^f	zapalenie przysadki mózgowej ^f , niedoczynność kory nadnerczy ^e , zapalenie tarczycy ^c	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia	hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia	zmniejszenie łaknienia
Często	hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia	hiponatremia, hipokalcemia	hipokaliemia, hiponatremia, hipokalcemia
Niezbyt często	cukrzyca typu 1 ^g	cukrzyca typu 1	cukrzyca typu 1 ^g
Zaburzenia psychiczne			

	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatynibem
Bardzo często		bezsennaść	
Często	bezsennaść		bezsennaść
Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często	ból głowy	zawroty głowy, neuropatia obwodowa, ból głowy	ból głowy, zaburzenia smaku
Często	zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku	zaburzenia smaku, letarg	zawroty głowy, letarg, neuropatia obwodowa
Niezbyt często	epilepsja	epilepsja	zespół miasteniczny ^k , zapalenie mózgu ^h
Rzadko	zapalenie mózgu ^h , zespół Guillain-Barré ⁱ , zapalenie rdzenia kręgowego ^j , zespół miasteniczny ^k , zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne) ^l	zapalenie mózgu, zespół Guillain-Barré ⁱ	
Zaburzenia oka			
Często	suchość oczu	suchość oczu	suchość oczu
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka ^m		zapalenie błony naczyniowej oka ^m
Rzadko	zespół Vogta-Koyanagi-Harady	zapalenie błony naczyniowej oka	zespół Vogta-Koyanagi-Harady
Zaburzenia serca			
Często	zaburzenia rytmu serca [†] (w tym migotanie przedsionków)	zaburzenia rytmu serca [†] (w tym migotanie przedsionków)	zaburzenia rytmu serca [†] (w tym migotanie przedsionków)
Niezbyt często	zapalenie mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy, zapalenie osierdzia	zapalenie mięśnia sercowego ⁿ , wysięk osierdziowy, zapalenie osierdzia	zapalenie mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy
Zaburzenia naczyniowe			
Bardzo często			nadciśnienie tętnicze
Często	nadciśnienie tętnicze	nadciśnienie tętnicze	
Niezbyt często		zapalenie naczyń ^o	zapalenie naczyń ^o
Rzadko	zapalenie naczyń		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Bardzo często	duszność, kaszel	duszność, kaszel	duszność, kaszel
Często	zapalenie płuc ^p	zapalenie płuc ^p	zapalenie płuc ^p
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często	biegunka, ból brzucha ^q , nudności, wymioty, zaparcia	nudności, biegunka, wymioty, ból brzucha ^q , zaparcia	biegunka, ból brzucha ^q , nudności, wymioty, zaparcia

	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatynibem
Często	zapalenie jelita grubego ^r , suchość w jamie ustnej	zapalenie jelita grubego ^r , suchość w jamie ustnej, zapalenie żołądka	zapalenie jelita grubego ^r , zapalenie trzustki ^s , suchość w jamie ustnej, zapalenie żołądka
Niezbyt często	zapalenie trzustki ^s , zapalenie żołądka, owrzodzenie przewodu pokarmowego ^t	zapalenie trzustki ^s , owrzodzenie przewodu pokarmowego ^t	zapalenie trzustki ^s , owrzodzenie przewodu pokarmowego
Rzadko	perforacja jelita cienkiego		perforacja jelita cienkiego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Często		zapalenie wątroby ^u	zapalenie wątroby ^u
Niezbyt często	zapalenie wątroby ^u		
Rzadko	stwardniające zapalenie dróg żółciowych	stwardniające zapalenie dróg żółciowych	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Bardzo często	wysypka ^v , świąd ^w	wysypka ^v , łysienie, świąd ^w	wysypka ^v , świąd ^w
Często	ciężkie reakcje skórne ^x , rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, bielactwo ^y , wyprysk, łysienie, wysypka trądzikopodobna	ciężkie reakcje skórne ^x , suchość skóry, rumień, zapalenie skóry	ciężkie reakcje skórne ^x , wysypka trądzikopodobna, zapalenie skóry, suchość skóry, łysienie, rumień
Niezbyt często	łuszczyca, rogowacenie liszajowate ^z , grudki, zmiana koloru włosów	łuszczyca, bielactwo ^y , wyprysk, wysypka trądzikopodobna, rogowacenie liszajowate	zmiana koloru włosów, wyprysk, rogowacenie liszajowate ^z , grudki, łuszczyca, bielactwo ^y
Rzadko	martwica toksyczno- rozplywna naskórka, zespół Stevensa- Johnsona, rumień guzowaty	rumień guzowaty, grudki, zmiana koloru włosów	martwica toksyczno- rozplywna naskórka, zespół Stevensa- Johnsona
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często	bóle mięśniowo- szkieletowe ^{aa} , ból stawów	bóle mięśniowo- szkieletowe ^{aa} , ból stawów	bóle mięśniowo- szkieletowe ^{aa} , ból stawów, zapalenie mięśni ^{bb} , bóle kończyn
Często	bóle kończyn, zapalenie mięśni ^{bb} , zapalenie stawów ^{cc}	bóle kończyn, zapalenie mięśni ^{bb} , zapalenie stawów ^{cc}	zapalenie stawów ^{cc}
Niezbyt często	zapalenie pochewki ścięgna ^{dd}	zapalenie pochewki ścięgna ^{dd}	zapalenie pochewki ścięgna ^{dd}
Rzadko	zespół Sjögrena	zespół Sjögrena	zespół Sjögrena
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Często		ostre uszkodzenie nerek	zapalenie nerek ^{ee}
Niezbyt często	zapalenie nerek ^{ee}	zapalenie nerek ^{ee}	

	Monoterapia	Leczenie skojarzone z chemioterapią	Leczenie skojarzone z aksytynibem lub lenwatynibem
Rzadko	niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego		niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często	zmęczenie, astenia, obrzęk ^{ff} , gorączka	zmęczenie, astenia, gorączka, obrzęk ^{ff}	zmęczenie, astenia, obrzęk ^{ff} , gorączka
Często	objawy grypopodobne, dreszcze	objawy grypopodobne, dreszcze	objawy grypopodobne, dreszcze
Badania diagnostyczne			
Bardzo często		zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Często	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, hiperkalcemia, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	hiperkalcemia, zwiększenie fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
Niezbyt często	zwiększenie aktywności amylazy	zwiększenie aktywności amylazy	

*Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w Tab. 19 mogą nie być w pełni związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii, ale mogą być wywołane chorobą zasadniczą lub stosowaniem innych produktów leczniczych w skojarzeniu; †Na podstawie standardowych zapytań dotyczących występowania bradyarytmii i tachyarytmii.

Następujące terminy oznaczają grupę powiązanych zdarzeń opisujących raczej stan kliniczny niż pojedyncze zdarzenie:

^areakcja związana z infuzją dożylną (nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość i zespół uwalniania cytokin); ^bniedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty); ^czapalenie tarczycy (autoimmunologiczne zapalenie tarczycy i zaburzenia czynności tarczycy); ^dnadczynność tarczycy (choroba Basedowa); ^eniedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona, ostra niedoczynność kory nadnerczy, wtórna niedoczynność kory nadnerczy); ^fzapalenie przysadki mózgowej (niedoczynność przysadki); ^gcukrzyca typu 1 (cukrzycowa kwasica ketonowa); ^hzapalenie mózgu (autoimmunologiczne zapalenie mózgu); ⁱzespół Guillain-Barré (neuropatia aksonalna i polineuropatia demielinizacyjna); ^jzapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego); ^kzespół miasteniczny (miastenia rzekomoporaźna, w tym zaostrzenie); ^laseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, niezakaźne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych); ^mzapalenie błony naczyniowej oka (zapalenie siatkówki i naczyń, zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciątka rzęskowego); ⁿzapalenie mięśnia sercowego (autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego); ^ozapalenie naczyń (zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego); ^pzapalenie płuc (śródmiąższowa choroba płuc i organizujące się zapalenie płuc); ^qból brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu); ^rzapalenie jelita grubego (mikroskopowe zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, krwotoczne zapalenie jelita oraz autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego oraz immunologiczne zapalenie jelit); ^szapalenie trzustki

(autoimmunologiczne zapalenie trzustki oraz ostre zapalenie trzustki); ^towrzodzenie przewodu pokarmowego (wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy); ^uzapalenie wątroby (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, polekowe uszkodzenie wątroby oraz ostre zapalenie wątroby); ^vwysypka (wysypka rumieniowa, wysypka okotomieszkowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych); ^wświąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa i świąd narządów płciowych); ^xciężkie reakcje skórne (pęcherzowe oddzielanie się naskórka, uogólnione złuszczone zapalenie skóry, wysypka złuszczone, pęcherzyca oraz następujące reakcje stopnia ≥ 3 : ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa, stłuczenie, owrzodzenie odleżynowe, złuszczone zapalenie skóry, łuszczycopodobne zapalenie skóry, wyprysk polekowy, rumień wielopostaciowy, żółtaczką, liszaj płaski, liszaj płaski jamy ustnej, pemfigoid, świąd, świąd narządów płciowych, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa, zmiany skórne, martwica skóry i wykwit skórny na podłożu toksycznym); ^ybielactwo (odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry i hipopigmentacja powiek); ^zrogowacenie liszajowate (liszaj płaski i liszaj twardzinowy); ^{aa}bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręcz szyi); ^{bb}zapalenie mięśni (ból mięśni, miopatia, martwicze zapalenie mięśni, polimialgia reumatyczna i rabdomioliza); ^{cc}zapalenie stawów (obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe i wysięk stawowy); ^{dd}zapalenie pochewki ścięgna (zapalenie ścięgien, zapalenie błony maziowej i bóle ścięgien); ^{ee}zapalenie nerek (autoimmunologiczne zapalenie nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek i niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek lub ostre uszkodzenie nerek z cechami zapalenia nerek, zespół nerczycowy, kłębuszkowe zapalenie nerek i błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek); ^{ff}obrzęki (obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu).

Opis wybranych działań niepożądanych oraz wytyczne dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia tych działań niepożądanych zostały przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Pembrolizumab nie jest obecnie refundowany w Polsce w leczeniu raka jelita grubego. Aktualnie leczenie pembrolizumabem (Keytruda®) jest refundowane w Polsce jedynie w ramach następujących programów lekowych (Obwieszczenie MZ):

- B.6. - leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34);
- B.59. - leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43).

3.2.1 Warunki refundacji dla pembrolizumabu

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują [REDAKTOWANE] wskazanie refundacyjne: pembrolizumab w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR). Propozycję zapisów dla pembrolizumabu w ramach [REDAKTOWANE] programu lekowego leczenia zaawansowanego raka jelita grubego przedstawiono w Aneksie 7.1. Obecnie pembrolizumab jest refundowany w leczeniu niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz w leczeniu czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43).

	[REDACTED]
Określenie czasu leczenia w programie	[REDACTED]
Kryteria wyłączenia z programu	[REDACTED]

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Pembrolizumab jest obecnie refundowany w leczeniu nie drobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz w leczeniu czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43) w ramach **grupy limitowej 1143.0 Pembrolizumab** (Obwieszczenie MZ), w związku z czym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej utworzenie nowej grupy limitowej nie będzie konieczne.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują [REDACTED] wskazanie refundacyjne: pembrolizumab w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych chorych z rakiem jelita grubego z przerzutami z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)..

Zgodnie z ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności „bezpłatnie” (Ustawa refundacyjna 2021).

W związku z powyższym, pembrolizumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Pembrolizumab był oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wskazaniu częściowo pokrywającym RJG i częściowo inny nowotwór – w raku odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) w przypadku przerzutów do wątroby. Wniosek dotyczył ratunkowego dostępu do technologii lekowych. AOTMiT zaopiniował negatywnie zasadność finansowania we wnioskowanym wskazaniu, ponieważ pembrolizumab nie jest zalecany przez wytyczne kliniczne dot. leczenia raka trzustki. Oceniany przypadek nie dotyczył jedynie RJG, a skojarzenia z rakiem trzustki. Dla takiej złożonej populacji nie odnaleziono dowodów naukowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem (Tab. 24).

Tab. 24. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące pembrolizumabu w leczeniu raka jelita grubego (AOTMiT BIP).

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 299/2020 z dnia 9 listopada 2020 r.</p> <p>Opinia Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 150/2020 z dnia 10 listopada 2020 r. (Zlecenie nr 258/2020)</p>	<p><u>Opinia</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg, we wskazaniu: rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) - przerzuty do wątroby</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek</p> <p>Wniosek dotyczy zastosowania leku Keytruda (pembrolizumab), u pacjenta z guzem trzustki powodującym ucisk na zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe, z rozrostem nowotworowym w okolicy górnej odbytnicy i pogranicza esiczoodbytniczego. W badaniu histopatologicznym: adenocarcinoma tubulare. W BAG wątroby: inwazyjny rak gruczolowy o immunofenotypie: CDX(+), TTF(-), CK20 (ogniskowo, słabo +), CK7(-), CK19(+). Prawdopodobny punkt wyjścia z jelita grubego, wobec braku koekspresji CK19 i słabej ekspresji CK20 nie można wykluczyć przerzutu guza trzustki.</p> <p>Dotychczas zastosowane leczenie: 2x protezowanie dróg żółciowych, od 14.08.2019 mFOLFIRINOX (początkowo zmniejszenie zmian, w 12.2019 progresja), radioterapia 30 Gy/10 fr (zakończona 29.02.2020); od 21.01.2020 gemcytabina 1 000 mg/m² w monoterapii od dnia 06.05.2020 dodano DDP 25 mg/m² (w 07.2020 progresja).</p> <p>Wysoki poziom niestabilności mikrosatelitarnej (MSH2-, MSH6-).</p> <p>Powstanie i rozwój raka jelita grubego (CRC) warunkuje wiele czynników, z których najważniejsze są czynniki genetyczne i środowiskowe. Raka odbytnicy (C20) rozpoznano w 2011 roku w Polsce u ok. 5 700 osób (ponad 3 400 mężczyzn i ponad 2 200 kobiet), odnotowując z tego powodu ok. 3 100 zgonów (ok. 1 800 mężczyzn i prawie 1 300 kobiet). Standaryzowany</p>	<p><u>Opinia</u></p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn zm.) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, fiolka á 100 mg we wskazaniu: rak odbytnicy i trzustki (ICD10: C20, C25) - przerzuty do wątroby w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Pembrolizumab nie jest zalecany przez wytyczne kliniczne dot. leczenia raka trzustki, natomiast wytyczne dot. leczenia raka jelita grubego wskazują na możliwość zastosowania w tym wskazaniu inhibitorów punktów kontrolnych (do których należą m.in. inhibitory PD-1: pembrolizumab i niwolumab) jako opcję w przypadku niestabilności mikrosatelitarnej, na którą również wskazano w zleceniu Ministra Zdrowia.</p> <p>Jednak oceniany przypadek nie dotyczy występowania wyłącznie nowotworu odbytnicy, lecz jego współwystępowania z innym nowotworem, a choroba jest już w stadium uogólnienia (przerzuty do wątroby). Nie odnaleziono natomiast dowodów naukowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>współczynnik zachorowalności wyniósł 11,8/100 tys./rok u mężczyzn i 5,6/100 tys./rok u kobiet, a umieralności, odpowiednio: 6,1/100 tys./rok i 2,7/100 tys./rok. Rak odbytnicy rzadko występuje u osób przed 40 r.ż. Po przekroczeniu tej granicy ryzyko zachorowania zwiększa się i osiąga szczyt w 8. dekadzie życia. Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn rak okrężnicy jest nieco częstszy niż rak odbytnicy. Nowotwór złośliwy trzustki (ICD-10: C25) najczęściej lokalizuje się w głowie (65% przypadków), rzadziej w trzonie i ogonie gruczołu (20% przypadków) lub ma charakter wieloogniskowy (około 15%). Cechuje się wysoką złośliwością, szybkim wzrostem miejscowym i rozprzestrzenianiem do węzłów chłonnych i wątroby. W Europie rak trzustki jest siódmym co do częstości występowania rakiem. Częstość rozpoznawania nowych przypadków wzrasta z wiekiem, przy czym w większości przypadków do rozpoznania dochodzi u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Nowotwór złośliwy trzustki jest nowotworem o bardzo dużej złośliwości, cechującym się szybkim wzrostem miejscowym oraz dużą skłonnością do naciekania sąsiednich narządów i naczyń. Tworzy przerzuty w otrzewnej, w węzłach chłonnych, wątrobie i narządach odległych. Rokowanie zależy od zaawansowania nowotworu w chwili rozpoznania i jego zróżnicowania. Doszczętna resekcja jest możliwa zaledwie u <20% chorych. Po operacji przeprowadzonej w ośrodku specjalistycznym 5 lat przeżywa 10-25% chorych.</p> <p>Skuteczność kliniczna i praktyczna Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii lekowej zostały przeanalizowane na podstawie następujących badań: KEYNOTE-164 (pacjenci z nowotworami jelita grubego leczeni pembrolizumabem) oraz KEYNOTE-158 (pacjenci z różnymi nowotworami litymi, w tym trzustki i jelita grubego leczeni pembrolizumabem), w których włączano pacjentów z zmianami mikrosatelitarnymi MSI-H/dMMR zdiagnozowanymi również u wnioskowanego pacjenta. KEYNOTE-164 (rak jelita grubego).</p>	<p>terapii pembrolizumabem dla wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z jednoczesnym występowaniem raka odbytnicy i trzustki w stadium uogólnienia. Odnaleziono jedynie niezakończone, nierandomizowane badania II fazy, które wskazują na niewielką skuteczność terapii w przypadku występowania pojedynczych nowotworów. Mediana PFS w badaniu prezentującym wyniki dla subpopulacji z rakiem trzustki (KEYNOTE158) wyniosła 2,1 mies., zaś w badaniu dot. chorych z rakiem jelita grubego (KEYNOTE-164) w zależności od analizowanej kohorty - 2,3 miesiąca (pacjenci po ≥ 2 liniach standardowej terapii systemowej) lub 4,1 miesiąca (pacjenci po ≥ 1 linii standardowej terapii systemowej). Należy zauważyć, że poza niespójnością populacji wnioskowanej i uczestniczącej w badaniach, dowody naukowe nie dostarczają danych dot. długookresowej efektywności terapii - badania są w toku i stanowią wczesny etap prób klinicznych, zaś wnioski z tego rodzaju dowodów należy traktować z ostrożnością. Z uwagi na powyższe w ocenie Prezesa Agencji finansowanie pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu nie jest uzasadnione.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Kohorta A - pacjenci po ≥ 2 liniach standardowej terapii systemowej; Kohorta B - pacjenci po ≥ 1 linii standardowej terapii systemowej;</p> <p>ORR wystąpił u 20 (33%) pacjentów z kohorty A (N=61), w tym u 2 (3%) CR i u 18 (30%) PR. ORR wystąpił u 21 (33%) pacjentów z kohorty B (N=63), w tym u 5 (8%) CR i u 16 (25%) PR. W podgrupie pacjentów po ≥ 3 liniach terapii systemowej, ORR wystąpił u 7 (26%) chorych w kohorcie A oraz u 5 (26%) chorych w kohorcie B.</p> <p>W momencie zakończenia zbierania danych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PFS wystąpił u 42 (69%) pacjentów z kohorty A. Mediana PFS wynosiła 2,3 miesiąca (95%CI: 2,1-8,1 miesiąca), oszacowany 12. i 24. miesięczny PFS wystąpił u odpowiednio 34% i 31% pacjentów z kohorty A. Mediana OS w kohorcie A wynosiła 31,4 miesiąca (95%CI: 21,4 - nie osiągnięto), a oszacowany 12. i 24. miesięczny OS wystąpił u odpowiednio 72% i 55% pacjentów z kohorty A; - PFS wystąpił u 39 (62%) pacjentów z kohorty B. Mediana PFS wynosiła 4,1 miesiąca (95%CI: 2,1-18,9 miesiąca), oszacowany 12. i 24. miesięczny PFS wystąpił u odpowiednio 41% i 37% pacjentów z kohorty B. Mediana OS w kohorcie B nie została osiągnięta (95%CI: 19,2 - nie osiągnięto), a oszacowany 12. i 24. miesięczny OS wystąpił u odpowiednio 76% i 63% pacjentów z kohorty B <p>KEYNOTE-158 (rak trzustki).</p> <p>W grupie pacjentów z rakiem trzustki (N=22): CR zaobserwowano u 1 pacjenta, PR zaobserwowano u 3 pacjentów, ORR wyniósł 18,2% (95%CI: 5,2% - 40,3%), mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 13,4 mies. (95% CI: 8,1 mies. - 16,0+ mies.), mediana PFS wyniosła 2,1 mies. (95% CI: 1,9 mies. - 3,4 mies.), a mediana OS wyniosła 4,0 mies. (95% CI: 2,1 mies. - 9,8 mies.).</p> <p>Spośród 233 pacjentów z MSI-H/dMMR włączonych do badania, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę pembrolizumabu, do progresji choroby doszło u 160 (68,7%) pacjentów, mediana PFS wyniosła 4,1 mies. (95% CI: 2,4 mies. - 4,9 mies.),</p>	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>natomiast estymowany 12-miesięczny PFS i 24-miesięczny PFS wyniosły kolejno 33,9% i 29,3%. W momencie wykonania analizy statystycznej odnotowano 113 (48,5%) zgonów, mediana OS wyniosła 23,5 mies. (95% CI: 13,5 mies. - nie osiągnięto), natomiast estymowany 12-miesięczny OS i 24-miesięczny OS wyniosły kolejno 60,7% i 48,9%.</p> <p>Odpowiedź całkowitą (CR) zaobserwowano u 23 (9,9%) pacjentów, natomiast odpowiedź częściową (PR) zaobserwowano u 57 (24,5%) pacjentów (na podstawie niezależnej centralnej oceny radiologicznej).</p> <p>Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 34,3% (95% CI: 28,3% - 40,8%). Wśród pacjentów, u których osiągnięto obiektywną odpowiedź na leczenie, mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 2,1 mies. (zakres: 1,3 mies. - 10,6 mies.), natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta (95% CI: 2,9 mies. - 31,3+ mies.) do czasu wykonania analizy statystycznej.</p> <p>Bezpieczeństwo stosowania KEYNOTE-164 (Rak jelita grubego).</p> <p>W kohorcie A (N=61) zdarzenia niepożądane (AE) w dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły u 38 (62%) pacjentów, z czego u 10 (16%) pacjentów wystąpiły powiązane z terapią AE (TRAEs) w 3-4 stopniu nasilenia, 2 pacjentów. Najczęstsze AE (≥ 10%): bóle stawów i nudności (po 16%), biegunka, astenia i świąd (po 13%) oraz zmęczenie (10%). Najczęstsze TRAEs w 3-4 stopniu nasilenia: zmęczenie (3%), astenia (2%).</p> <p>W kohorcie B (N=63) AE w dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły u 44 (70%) pacjentów, z czego u 8 (13%) pacjentów wystąpiły TRAEs w 3-4 stopniu nasilenia, 2 pacjentów. Najczęstsze AE (≥ 10%): zmęczenie i niedoczynność tarczycy (17%), nadczynność tarczycy, bóle stawów i biegunka (11%). W tej kohorcie nie wystąpiły TRAEs w 3-4 stopniu nasilenia.</p> <p>KEYNOTE-158 (rak trzustki).</p> <p>Nie wyodrębniono wyników dotyczących bezpieczeństwa dla populacji z rakiem trzustki.</p>	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>W całej populacji badania TRAEs wystąpiły u 151 (64,8%) pacjentów. Ciężkie TRAEs zaobserwowano u 18 (7,7%) pacjentów, natomiast u 22 (9,4%) pacjentów przerwano leczenie z powodu TRAEs. Najczęstszymi TRAEs (dowolnego stopnia) były: zmęczenie (n=34; 14,6%), świąd (n=30; 12,9%), biegunka (n=28; 12,0%) i astenia (n=25; 10,7%).</p> <p>TRAEs stopnia 3. do 5. wystąpiły u 34 (14,6%) pacjentów. Najczęstszymi TRAEs stopnia 3. były: wzrost aktywności gamma-glutamylotransferazy (n=4; 1,7%) i zapalenie płuc (n=3; 1,3%). TRAEs stopnia 4. zaobserwowano u 3 (1,3%) pacjentów. TRAE stopnia 5. wystąpiło u jednego pacjenta w postaci zapalenia płuc.</p> <p>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Keytruda. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.</p> <p>Konkurencyjność cenowa W celu porównania kosztów leczenia pembrolizumabu i technologii alternatywnej - niwolumabu zestawiono koszty porównywanych technologii. Przy założeniu 3-miesięcznej terapii leczenie pembrolizumabem generuje wyższe koszty niż terapia niwolumabu (odpowiednio: (...) zł (cena na podstawie wniosku MZ), 130,0 tys. zł (cena na podstawie obwieszczenia MZ) vs 96,6 tys. zł (cena na podstawie obwieszczenia MZ).</p> <p>Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów (populacja z jednoczesnym występowaniem nowotworu trzustki i odbytnicy, przerzutami do wątroby o niewiadomym pochodzeniu i wysokim poziomem niestabilności mikrosatelitarnej), u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta wynoszą (...)</p>	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania</p> <p>Rak odbytnicy/jelita grubego.</p> <p>Wytyczne ESMO 2016 wskazują, że wykrycie MSI-H jest wartościowe dla zastosowania inhibitorów punktów kontrolnych (m.in. inhibitorów PD-1: pembrolizumabu i niwolumabu). Wytyczne opisują badanie z użyciem pembrolizumabu i nie wskazują natomiast badań dla niwolumabu.</p> <p>Rak trzustki</p> <p>Żadne z wytycznych nie wymieniają pembrolizumabu w leczeniu nowotworów trzustki. Polskie wytyczne PPC 2019 i PTOK 2015 oraz ogólnoeuropejskie ESMO 2015 (aktualizacja 2017 i 2019), a także wersja wytycznych dla pacjenta ESMO 2018, wskazują że w przypadku nowotworu trzustki z przerzutami stosuje się chemioterapię, której wybór należy od stanu zdrowia pacjenta. Wytyczne nie doprecyzowują schematów leczenia stosowanych po terapii FOLFIRINOX.</p> <p>Leczenie przerzutowych nowotworów odbytnicy i trzustki jest wskazaniem off-label niwolumabu, w związku z czym ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia za pomocą tej cząsteczki powyższych wskazań, nie została przedstawiona w ChPL preparatów niwolumabu.</p>	

(...) oznaczono zaczerpnięte fragmenty.

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp 01.02.2022 r.):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia – <https://www.fhi.no/en/> oraz <https://legemiddelverket.no/>.

Tab. 25. Rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami.

Organizacja, rok	Wskazanie	Decyzja i uzasadnienie
NICE 2021	Wcześniej nieleczony przerzutowy rak jelita grubego u dorosłych chorych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR).	NICE rekomenduje stosowanie pembrolizumabu (Keytruda) w podanym wskazaniu z uwagi na to, że dowody pochodzące z badań klinicznych wskazują, iż pembrolizumab wydłuża czas do pogorszenia stanu zdrowia oraz może być również skuteczniejszy, biorąc pod uwagę wydłużanie życia (w porównaniu z obecnie stosowanymi terapiami).
SMC 2021	Monoterapia pierwszej linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego u dorosłych chorych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR).	Pembrolizumab (Keytruda®) został zaakceptowany do ograniczonego użycia w podanym wskazaniu.
AWMSG 2021	Monoterapia pierwszej linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego u dorosłych chorych z niestabilnością	Brak rekomendacji - produkt podlega ocenie NICE.

Organizacja, rok	Wskazanie	Decyzja i uzasadnienie
	mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR).	
NCPE 2021	Monoterapia pierwszej linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego u dorosłych chorych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR).	Ocena w toku.
HAS 2021	Monoterapia pierwszej linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego u dorosłych chorych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR).	HAS rekomenduje refundację pembrolizumabu (Keytruda) we wskazanej populacji chorych w sytuacji kiedy niemożliwe jest przeprowadzenie resekcji guza.
Zorginstituut Nederland	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021	Monoterapia pierwszej linii leczenia przerzutowego raka jelita grubego u dorosłych chorych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR).	Stosowanie pembrolizumabu (Keytruda) wiąże się prawdopodobnie z niewielką dodatkową korzyścią w porównaniu ze stosowaniem aktualnie rekomendowanych w podanym wskazaniu terapii (FOLFOX lub FOLFIRI +/- cetuksymab lub bewacyzumab).
IQWiG 2021a,b	Terapia pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR).	Stwierdzono znaczną dodatkową korzyść w przypadku chorych, wymagających intensywnej terapii oraz nie udowodniono dodatkowej korzyści w przypadku chorych, nie wymagających intensywnej terapii.
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBS 2021	Pierwsza linia leczenia chorych z rakiem jelita grubego w stadium IV (przerzutowym) z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR).	PBAC rekomenduje refundację pembrolizumabu (Keytruda).
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH 2021	Pierwsza linia leczenia dorosłych chorych z rakiem jelita grubego (nieresekcyjnym lub przerzutowym) z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR).	CADTH rekomenduje refundację pembrolizumabu (Keytruda) w podanym wskazaniu z uwzględnieniem określonych warunków.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Pembrolizumab nie jest obecnie refundowany w Polsce w leczeniu raka jelita grubego. Aktualnie leczenie pembrolizumabem (Keytruda®) jest refundowane w Polsce jedynie w ramach następujących programów lekowych (Obwieszczenie MZ):

- B.6. - leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34);
- B.59. - leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43).

Obecnie w ramach programu lekowego (załącznik B.4.) - dotyczącego leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20), w Polsce finansowane są (Obwieszczenie MZ):

- w leczeniu pierwszego rzutu:
 - bewacyzumab - stosowany w skojarzeniu z FOLFIRI z uwzględnieniem możliwości kontynuowania w monoterapii w sytuacji potwierdzenia obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji choroby (potwierdzona obecność mutacji aktywującej genu KRAS lub NRAS w jednym z eksonów 2., 3. lub 4.);
 - cetuksymab - stosowany w skojarzeniu z FOLFOX/FOLFIRI z uwzględnieniem możliwości kontynuowania w monoterapii w sytuacji potwierdzenia obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji choroby (nieobecne mutacje w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2, 3 i 4 obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie BRAF V600E);
 - panitumumab - stosowany w skojarzeniu z FOLFOX/FOLFIRI z uwzględnieniem możliwości kontynuowania w monoterapii w sytuacji potwierdzenia obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji choroby (nieobecne mutacje w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2, 3 i 4 obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie BRAF V600E);
- w leczeniu drugiego rzutu:
 - bewacyzumab - stosowany w skojarzeniu z FOLFOX-4; nie może być stosowany w monoterapii w drugiej linii leczenia;
 - aflibercept - stosowany w skojarzeniu z FOLFIRI; nie może być stosowany w monoterapii;
- w leczeniu trzeciego rzutu:
 - cetuksymab - stosowany w monoterapii;
 - panitumumab - stosowany w monoterapii;
 - terapia skojarzona triflurydyną + typiracylem (która jest rekomendowana również w leczeniu czwartego rzutu).

W ramach katalogu chemioterapii w leczeniu raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20) finansowane są (Obwieszczenie MZ):

- cisplatyna,

- cyklofosfamid,
- dakarbazyna,
- doksorubicyna,
- etopozyd,
- fluorouracyl,
- ifosfamid,
- irynotekan,
- kapecytabina,
- karboplatyna,
- kwas folinowy: kwas l-folinowy, folinian wapniowy,
- analogi somatostatyny - lanreotyd, oktreotyd,
- oksaliplatyna,
- winkrystyna,
- winorelbina,
- temozolomid (w przypadku rozpoznania nisko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego i progresji po pierwszej linii chemioterapii).

Spośród wyżej wymienionych substancji w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami zgodnie z wytycznymi klinicznymi zalecane jest stosowanie schematów z fluoropirymidyną (fluorouracyl z kwasem folinowym, kapecytabina; leki anty-EGFR nie powinny być kojarzone ze schematami zawierającymi kapecytabinę) i irynotekaniem lub oksaliplatyną; PTOK 2020).

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” (AOTMiT 2016).

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami stosowane są różne schematy chemioterapii, m.in. FOLFOX i FOLFIRI oraz leki ukierunkowane molekularnie jak cetuksymab, panitumumab i bewacyzumab. Pembrolizumab (w monoterapii), zarejestrowany w oparciu o wyniki badania KEYNOTE-177 (Andre 2020) przez EMA 21 stycznia 2021 r. w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, wymieniany jest w tym wskazaniu przez najnowsze wytyczne (NICE 2020, NICE 2021 ścieżki terapeutyczne NCCN 2021 v3 colon, NCCN 2021 v2 rectal, NCI 2022, AHS 2021). Ponadto we wskazaniu tym wymieniany bywa również niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (wytyczne NCCN i zalecenia NCI) i niwolumab w monoterapii (wytyczne NCCN), jednakże niwolumab (ani w monoterapii, ani w skojarzeniu z ipilimumabem nie jest refundowany w Polsce w leczeniu raka jelita grubego (Obwieszczenie MZ).

Obecnie w ramach programu lekowego B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)” w leczeniu pierwszego rzutu w Polsce finansowane są (Obwieszczenie MZ):

- cetuksymab (do stosowania w skojarzeniu z FOLFIRI/FOLFOX³),
- panitumumab (do stosowania w skojarzeniu z FOLFIRI/FOLFOX⁴),
- bewacyzumab (do stosowania w skojarzeniu z FOLFIRI).

Żadna z tych terapii, w przeciwieństwie do pembrolizumabu, nie jest jednak dedykowana RJG z przerzutami z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania - patrz tabela poniżej. Co więcej, schematy te podawane są częściej od pembrolizumabu (co 2 tyg. a nawet co tydzień zamiast co 3 a nawet co 6 tyg.; co ma szczególnie istotne znaczenie w dobie pandemii COVID-19) i w skojarzeniu z chemioterapią w przeciwieństwie do pembrolizumabu podawanego w

³ FOLFOX niezależnie od schmatu dawkowania –w programie lekowych w przypadku pierwszej linii leczenia nie wskazano konkretnego schematu FOLFOX.

⁴ J.w.

monoterapii (mniej leków to mniejsze obciążenie dla organizmu i mniejsza toksyczność leczenia)

Tab. 26. Możliwość zastosowania podanej terapii w przypadku obecności wybranych zaburzeń zgodnie z aktualnie finansowanym programem lekowym (Obwieszczenie MZ).

Terapia Zaburzenie obecne lub nie	FOLFOX/FOLFIRI + cetuksymab	FOLFOX/FOLFIRI + panitumumab	FOLFIRI + bewacyzumab
mutacja genu KRAS	NIE	NIE	TAK
mutacja genu NRAS	NIE	NIE	TAK
mutacja genu BRAF V600E	NIE	NIE	brak danych
MSI-H	brak danych	brak danych	brak danych
dMMR	brak danych	brak danych	brak danych

Zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów w dziedzinie onkologii w listopadzie/grudniu 2021 r. spośród schematów chemioterapii najczęściej stosowane w analizowanym wskazaniu w praktyce klinicznej są FOLFOX i FOLFIRI (patrz Analiza wpływu na budżet).

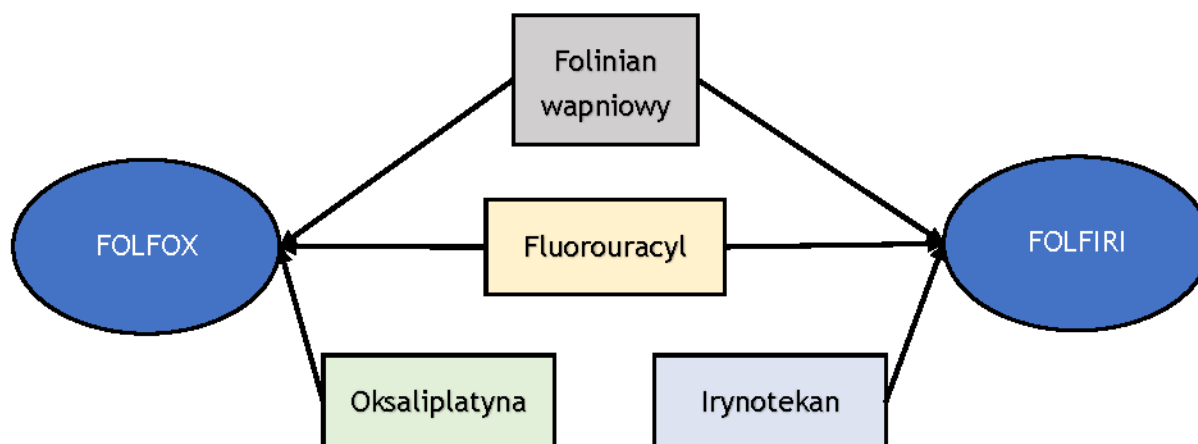
Podsumowując, wybrano FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab jako terapie wchodzące w skład obecnej opieki standardowej (ang. *standard of care*, SoC) w Polsce, stanowiącej komparator dla pembrolizumabu.

4.2 Charakterystyka komparatorów

Komparatorami dla analizowanej interwencji są schematy leczenia - FOLFOX i FOLFIRI z możliwością dołączenia cetuksymabu lub panitumumabu (u chorych z nieobecnością mutacji KRAS, NRAS, BRAF V600E) do obydwu terapii bądź bewacyzumabu do schematu leczenia FOLFIRI (w przypadku populacji z potwierdzoną obecnością mutacji aktywującej genu KRAS lub NRAS). FOLFOX i FOLFIRI są schematami trójlekowymi, których poszczególne składowe przedstawiono na Rys. 10 a schematy dawkowania w poniższej tabeli. Z tego względu w poniższych rozdziałach dokonano charakterystyki poszczególnych leków, wchodzących w skład zastosowanych komparatorów.

Ponadto należy pamiętać, że zgodnie z komunikatem bezpieczeństwa z 7 maja 2020 r. (dostępnym na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, URPL), przed rozpoczęciem leczenia fluoropirymidynami (w tym 5-fluorouracylem podawanym dożylnie), zalecane jest wykonanie badań fenotypowych i/lub genotypowych w celu identyfikacji pacjentów z niedoborem aktywności dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD), u których występuje zwiększone ryzyko ciężkiej toksyczności (Komunikaty URPL).

Rys. 10. Schematy leczenia - FOLFOX i FOLFIRI.



Tab. 27. Schematy dawkowania FOLFOX* i FOLFIRI.

Schemat	Folinian wapniowy	Fluorouracyl	Oksaliplatyna/ Irynotekan**	Długość cyklu (tj. częstość podawania)	Źródło
FOLFIRI	400 mg/m ² pc. we wlewie przez 2-h, dzień 1.	400 mg/m ² pc. (bolus), dzień 1. i 2400 mg/m ² pc. we wlewie <i>i.v.</i> przez kolejne 46-48h	180 mg/m ² pc. podawany w postaci 30-90 min. infuzji pierwszego dnia	14 dni	Andre 2020 (KEYNOTE-177)/ PTOK 2015
mFOLFOX6	400 mg/m ² pc. we wlewie przez 2-h, dzień 1.	400 mg/m ² pc. (bolus), dzień 1. i 2400 mg/m ² pc. we wlewie <i>i.v.</i> przez kolejne 46-48h	85 mg/m ² pc. podawana we wlewie <i>i.v.</i> przez 2-h, dzień 1.	14 dni	Andre 2020 (KEYNOTE-177)
FOLFOX-4	200 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h, dzień 1. i 2.; w postaci ceramicznej	400 mg/m ² <i>i.v.</i> (bolus), dzień 1. i 2. oraz 600 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 22 h, dzień 1. i 2.	85 mg/m ² we wlewie <i>i.v.</i> przez 2 h jednocześnie z folinianem, dzień 1.	14 dni	PTOK 2015

* w programie lekowych w przypadku pierwszej linii leczenia (dotyczy skojarzenia z cetuksymabem i panitumumabem) nie wskazano konkretnego schematu FOLFOX; ** oksaliplatyna w przypadku schematów FOLFOX; irynotekan w przypadku schematu FOLFIRI.

4.2.1 Charakterystyka komparatora - cetuksymab

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cetuksymabu. Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Erbitux (ChPL Erbitux), stanowiącego podstawę limitu w grupie 1057.0.

Tab. 28. Charakterystyka cetuksymabu we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Erbitux).

<p>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN</p>	<p>Erbitux, 5 mg/ml, roztwór do infuzji. Sprzedawany jest w następujących opakowaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 fiol. 20 ml: 05909990035922, Rpz, nr EU: EU/1/04/281/003; • 1 fiol. 100 ml: 05909990035946, Rpz, nr EU: EU/1/04/281/005
<p>Kod ATC i nazwa grupy</p>	<p>Kod ATC: L01XC06 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.</p>
<p>Substancja czynna</p>	<p>Cetuksymab.</p>
<p>Wskazanie</p>	<p>Cetuksymab jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dzikiego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie; • w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFOX; • w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatynie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu. <p>Cetuksymab jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie, • w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.
<p>Dawkowanie</p>	<p>Dawkowanie* w RJG według ChPL Erbitux: Przed pierwszym wlewem dożylnym pacjenci muszą otrzymać premedykację lekiem przeciwhistaminowym i kortykosteroidem co najmniej 1 godzinę przed podaniem cetuksymabu. Postępowanie to jest zalecane przed wszystkimi kolejnymi wlewami. We wszystkich wskazaniach cetuksymab podawany jest raz w tygodniu. Początkowa dawka wynosi 400 mg cetuksymabu na m² powierzchni ciała (pc.). Wszystkie kolejne cotygodniowe dawki wynoszą 250 mg cetuksymabu na m² pc.</p> <p>U pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami cetuksymab stosuje się w skojarzeniu z chemioterapią lub w monoterapii. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Erbitux wymagane jest potwierdzenie statusu genów RAS (KRAS i NRAS) typu dzikiego. Status mutacji powinien zostać określony przez doświadczone laboratorium za pomocą zwalidowanych metod testowych oznaczania mutacji w genach KRAS i NRAS (eksony 2, 3 i 4).</p> <p>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.</p> <p>Zaleca się kontynuowanie leczenia cetuksymabem do czasu progresji choroby podstawowej.</p> <p>Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów zostało zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Dawkowanie w RJG według programu lekowego B.4.:</p>

	<ol style="list-style-type: none"> 1. 400 mg/m² pc. dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny (pierwsza dawka) oraz 250 mg/m² pc. dożylnie we wlewie trwającym 1 godzinę (kolejne dawki). W tym przypadku cetuksymab stosowany jest w odstępach 7-dniowych lub 2. 500 mg/m² pc. dożylnie we wlewie trwającym 2 godziny wówczas cetuksymab stosowany jest w odstępach 14-dniowych.
Droga podania	Dożylna.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR).</p> <p>Szlaki sygnałów przekazywanych przez EGFR związane są z kontrolą przeżycia komórek, progresją cyklu komórkowego, angiogenezą, migracją komórek i inwazją komórkową/przerzutowaniem.</p> <p>Cetuksymab wiąże się z EGFR z powinowactwem od około 5- do 10 razy silniejszym niż jego endogenne ligandy. Cetuksymab blokuje wiązanie endogennych ligandów EGFR, powodując zahamowanie czynności receptora. Indukuje to internalizację EGFR i może prowadzić do zmniejszenia ekspresji EGFR. Cetuksymab działa również na efektorowe komórki cytotoksyczne układu immunologicznego, ukierunkowując je na komórki wykazujące ekspresję EGFR (cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał; ang. <i>antibody dependent cell-mediated cytotoxicity</i>, ADCC). Cetuksymab nie wiąże się z innymi receptorami należącymi do rodziny HER.</p> <p>Produkt białkowy protoonkogenów RAS (ang. <i>rat sarcoma</i>) jest centralnym czynnikiem przekazującym sygnał EGFR w dół szlaku sygnałowego. W przypadku nowotworów aktywacja RAS przez EGFR przyczynia się za pośrednictwem EGFR do zwiększenia proliferacji, przeżycia i wytwarzania czynników pro-angiogennych.</p> <p>Onkogeny z rodziny RAS są jednymi z najczęściej aktywowanych onkogenów w raku występującym u ludzi. Mutacje genów RAS w określonych miejscach, tzw. "hot-spot" na eksonach 2, 3 i 4, prowadzą do konstytutywnej aktywacji białek RAS, niezależnie od sygnałów przekazywanych przez EGFR.</p>

*pominięto wskazania inne niż RJG.

4.2.1.1 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny cetuksymabu.

Tab. 29. Status rejestracyjny cetuksymabu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.06.2004 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.06.2009 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Cetuksymab jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dzikiego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie; • w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFOX; • w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatynie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu. <p>Cetuksymab jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie,

	<ul style="list-style-type: none">w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.
Status leku sierocego	Brak.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania. Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tego produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

4.2.1.2 Przeciwwskazania

Cetuksymab jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi (stopień 3. lub 4.) reakcjami nadwrażliwości na cetuksymab w wywiadzie.

Stosowanie cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatynę jest przeciwwskazane u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami z mutacją genów RAS lub u pacjentów, u których status genów RAS w mCRC jest nieznan.

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania dotyczące równocześnie stosowanych chemioterapeutyków lub radioterapii.

4.2.1.3 Przedawkowanie

Dotychczasowe doświadczenie dotyczące dawek pojedynczych większych niż 400 mg/m² pc. lub podawania cotygodniowego dawek większych niż 250 mg/m² pc. jest ograniczone. W badaniach klinicznych z dawkami do 700 mg/m² podawanymi co 2 tygodnie profil bezpieczeństwa był zgodny z opisanym w kolejnym rozdziale.

4.2.1.4 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 ($< 1/10\ 000$);
- Częstość występowania nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 30. Zestawienie działań niepożądanych, mogących wystąpić po zażyciu cetuksymabu.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często: hipomagnezemia; często: odwodnienie, w szczególności wtórne po biegunce 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, która może zakończyć się zgonem.
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; zapalenie błon śluzowych, w niektórych przypadkach ciężkie. zapalenie błon śluzowych może prowadzić do krwawienia z nosa; często: ciężkie reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, w niektórych przypadkach kończące się zgonem, zmęczenie.

Dodatkowe informacje

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w działaniach niepożądanych w zależności od płci.

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*), martwiczego zapalenia powięzi lub posocznicy.

Leczenie skojarzone

W przypadku stosowania cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapeutykami, należy również zapoznać się z informacją dotyczącą danego leku.

W skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie częstość występowania ciężkiej leukopenii lub ciężkiej neutropenii może być większa, co może prowadzić do większego odsetka 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-stopą (erytrodyzestezji dłoniowopodeszwowej) były większe niż w przypadku zastosowania fluoropirymidyn.

Dodatkowe działania niepożądane podczas leczenia skojarzonego z miejscową radioterapią okolicy głowy i szyi były typowe dla radioterapii (takie jak zapalenie błon śluzowych, popromienne zapalenie skóry, utrudnione połykanie lub leukopenia, głównie w postaci niedoboru limfocytów). W randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem 424 pacjentów częstości występowania ciężkiego ostrego popromiennego zapalenia skóry i błon śluzowych oraz opóźnionych zdarzeń związanych z radioterapią były nieco większe u pacjentów leczonych radioterapią w skojarzeniu z cetuksymabem niż podczas stosowania samej radioterapii.

4.2.2 Charakterystyka komparatora - panitumumab

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące panitumumabu. Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Vectibix (ChPL Vectibix), stanowiącego podstawę limitu w grupie 1096.0.

Tab. 31. Charakterystyka panitumumabu we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Vectibix).

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Vectibix 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Jeden ml koncentratu zawiera 20 mg panitumumabu. Każda fiolka zawiera 100 mg panitumumabu w 5 ml koncentratu lub 400 mg panitumumabu w 20 ml. Sprzedawany jest w następujących opakowaniach: <ul style="list-style-type: none">• 1 fiol. 5 ml: 05909990646531, Rpz, nr EU: EU/1/07/423/001;• 1 fiol. 20 ml: 05909990646555, Rpz, nr EU: EU/1/07/423/003;
Kod ATC i nazwa grupy	Kod ATC: L01XC08 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.
Substancja czynna	Panitumumab.
Wskazanie	Panitumumab jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) i z genami RAS bez mutacji (typ dziki): <ul style="list-style-type: none">• w pierwszym rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX lub FOLFIRI;

	<ul style="list-style-type: none"> • w drugim rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFIRI u pacjentów, którzy otrzymywali w pierwszym rzucie chemioterapię opartą na fluoropirymidynie (z wyłączeniem irynotekanu); • w monoterapii po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan.
Dawkowanie	Zalecana dawka panitumumabu to 6 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie. W przypadku wystąpienia poważnych reakcji skórnych (≥ stopień 3.) może być konieczna zmiana dawkowania panitumumabu w sposób przedstawiony w Tab. 32. Dawkowanie dotyczące szczególnych grup pacjentów zostało opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
Droga podania	Dożylna.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Panitumumab jest rekombinowanym w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2, które wiąże się z dużym powinowactwem i swoistością z ludzkim EGFR. EGFR to glikoproteina transbłonowa należąca do podgrupy receptorowych kinaz tyrozynowych typu 1, obejmującej EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 i HER4. EGFR stymuluje wzrost komórek prawidłowej tkanki nabłonkowej, w tym skóry i mieszków włosowych, i ulega ekspresji na wielu komórkach nowotworowych.</p> <p>Panitumumab wiąże się z domeną wiążącą ligand EGFR i hamuje autofosforylację receptora wywoływaną przez wszystkie znane ligandy EGFR. Wiązanie panitumumabu do EGFR prowadzi do internalizacji receptora, zahamowania wzrostu komórek, indukcji apoptozy oraz zmniejszonej produkcji interleukiny 8 i czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego.</p> <p>Geny KRAS (ang. <i>Kirsten rat sarkoma 2 viral oncogene homologue</i>) i NRAS (ang. <i>Neuroblastoma RAS viral oncogene homologue</i>) są silnie powiązanymi elementami rodziny onkogenów RAS. Geny KRAS i NRAS kodują małe białka wiążące GTP zaangażowane w transdukcję sygnału. Szereg bodźców, w tym bodźce z EGFR aktywuje KRAS i NRAS, które w następstwie pobudzają inne białka wewnątrzkomórkowe, co przyczynia się do proliferacji komórek, ich przeżycia i angiogenezy. Aktywujące mutacje genów RAS występują często w różnych ludzkich nowotworach i przyczyniają się zarówno do onkogenezy, jak i w progresji raka.</p>

Tab. 32. Dawkowanie panitumumabu w przypadku wystąpienia poważnych reakcji skórnych (≥stopień 3).

Wystąpienie objawu(ów) skórno(y)ch ≥stopień 3*	Podawanie produktu Vectibix	Wynik	Dostosowanie dawki
Pierwsze wystąpienie	Wstrzymać podanie 1 lub 2 dawek	Poprawa (<stopień 3)	Kontynuacja infuzji 100% dawki początkowej
		Bez zmian	Zaprzestanie podawania
Drugie wystąpienie	Wstrzymać podanie 1 lub 2 dawek	Poprawa (<stopień 3)	Kontynuacja infuzji 80% dawki początkowej
		Bez zmian	Zaprzestanie podawania
Trzecie wystąpienie	Wstrzymać podanie 1 lub 2 dawek	Poprawa (<stopień 3)	Kontynuacja infuzji 60% dawki początkowej
		Bez zmian	Zaprzestanie podawania
Czwarte wystąpienie	Zaprzestać podawania	-	-

*stopień wyższy lub równy 3. określany jest jako ciężki lub zagrażający życiu.

4.2.2.1 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny panitumumabu.

Tab. 33. Status rejestracyjny panitumumabu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 grudnia 2007 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 września 2019
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Panitumumab jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) i z genami RAS bez mutacji (typ dziki): <ul style="list-style-type: none">• w pierwszym rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFOX lub FOLFIRI;• w drugim rzucie w skojarzeniu ze schematem leczenia FOLFIRI u pacjentów, którzy otrzymywali w pierwszym rzucie chemioterapię opartą na fluoropirymidynie (z wyłączeniem irynotekanu);• w monoterapii po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan.
Status leku sierocego	Brak.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania. Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tego produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

4.2.2.2 Przeciwwskazania

Panitumumab jest przeciwwskazany u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono ciężkie lub zagrażające życiu reakcje nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (sodu chlorek, sodu octan trójwodny, kwas octowy lodowaty, woda do wstrzykiwań).

Panitumumab jest przeciwwskazany u pacjentów ze śródmiąższowym zapaleniem płuc lub zwłóknieniem płuc.

Panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatynę jest przeciwwskazany u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami ze zmutowanymi genami RAS i u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, u których status mutacji genów RAS jest nieznanym.

4.2.2.3 Przedawkowanie

Dawki do 9 mg/kg mc. były testowane w badaniach klinicznych. Stwierdzono przedawkowanie podczas stosowania dawek około 2 razy większych niż zalecana dawka terapeutyczna (12 mg/kg mc.). Obserwowane działania niepożądane obejmowały: toksyczność skórna, biegunkę, odwodnienie i zmęczenie. Były one zgodne z profilem bezpieczeństwa dla dawki zalecanej.

4.2.2.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Na podstawie analizy wszystkich pacjentów z mCRC biorących udział w badaniach klinicznych, którzy przyjmowali panitumumab w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią (N = 2224), najczęściej opisywane działania niepożądane to reakcje skórne występujące u około 94% pacjentów. Reakcje te są związane z farmakologicznym działaniem panitumumabu i na ogół mają postać łagodną do umiarkowanej; 23% reakcji stanowią reakcje ciężkie (stopnia 3. wg skali NCI-CTC), a < 1% to reakcje zagrażające życiu (stopnia 4. wg skali NCI-CTC). Postępowanie kliniczne w przypadku wystąpienia reakcji skórnych, m.in. zalecenia dotyczące modyfikacji dawki. Bardzo często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi u $\geq 20\%$ pacjentów były zaburzenia żołądka i jelit [biegunka (46%), nudności (39%), wymioty (26%), zaparcia (23%) i ból w jamie brzusznej (23%)]; zaburzenia ogólne [uczucie zmęczenia (35%), gorączka (21%)]; zaburzenia metabolizmu i odżywiania [zmniejszony apetyt (30%)], zakażenia i zarażenia pasożytnicze [zanokcica (20%)] oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej [wysypka (47%), trądzikopodobne zapalenie skóry (39%), świąd (36%), rumień (33%) i suchość skóry (21%)].

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniższe dane zebrane w tabeli odnoszą się do działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych u pacjentów z mCRC przyjmujących panitumumab w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią (N = 2224), a także zgłaszanych spontanicznie. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tab. 34. Działania niepożądane, mogące wystąpić podczas stosowania panitumumabu.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	bardzo często: zapalenie spojówek, zanokcica ¹ ; często: wysypka krostkowa, zapalenie tkanki łącznej ¹ , zakażenie dróg moczowych, zapalenie mieszków włosowych, zakażenie miejscowe; niezbyt często: zakażenie oka, zakażenie powieki.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo często: niedokrwistość; często: leukopenia.
Zaburzenia układu immunologicznego	często: nadwrażliwość ¹ ; niezbyt często: reakcja anafilaktyczna ² .
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często: hipokaliemia, hipomagnezemia, zmniejszenie apetytu; często: hipokalcemia, odwodnienie, hiperglikemia, hipofosfatemia.
Zaburzenia psychiczne	bardzo często: bezsenność; często: niepokój.
Zaburzenia układu nerwowego	często: ból głowy, zawroty głowy.
Zaburzenia oka	często: zapalenie powiek, wzrost rzęs, nasilone łzawienie, przekrwienie gałki ocznej, zespół suchego oka, świąd oka, podrażnienia oka; niezbyt często: wrzodziejące zapalenie rogówki ^{1,4} , zapalenie rogówki ¹ , podrażnienie powiek.
Zaburzenia serca	często: częstoskurcz;

	niezbyt często: sinica.
Zaburzenia naczyniowe	często: zakrzepica żył głębokich, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry twarzy.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bardzo często: duszność, kaszel; często: zatorowość płucna, krwawienie z nosa; niezbyt często: śródmiąższowa choroba płuc ³ , skurcz oskrzeli, suchość błony śluzowej nosa.
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często: biegunka ¹ , nudności, wymioty, ból w jamie brzusznej, zapalenie jamy ustnej, zaparcia; często: krwawienia z odbytu, suchość w ustach, niestrawność, owrzodzenie aftowe, zapalenie warg, choroba refluksowa przełyku; niezbyt często: popękane wargi, suchość warg.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej¹	bardzo często: trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka, rumień, świąd, suchość skóry, pęknięcia skóry, trądzik, łysienie; często: owrzodzenie skóry, złuszczenie skóry, wysypka złuszcząca, zapalenie skóry, wysypka grudkowa, wysypka świądowa, wysypka rumieniowata, wysypka uogólniona, wysypka plamkowa, wysypka plamkowo-grudkowa, zmiany skórne, toksyczność skórna, strup, nadmierne owłosienie, łamliwość paznokci, zaburzenia w obrębie paznokci, nadmierne pocenie, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwową; niezbyt często: toksyczna nekroliza naskórka ⁴ , zespół stevensa-johnsona ⁴ , martwica skóry ⁴ , obrzęk naczynioruchowy ¹ , hirsutyzm, wrastające paznokcie, onycholiza.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bardzo często: ból pleców; często: ból kończyn.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często: zmęczenie gorączka, osłabienie, zapalenie błony śluzowej, obrzęk obwodowy; często: ból w klatce piersiowej, ból, dreszcze.
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	niezbyt często: reakcje związane z infuzją ¹ .
Badania diagnostyczne	bardzo często: zmniejszenie masy ciała; często: zmniejszenie stężenia magnezu we krwi.

¹Patrz poniżej podpunkt: „Opis wybranych działań niepożądanych”; ²Patrz punkt 4.4 Reakcje związane z infuzją; ³Patrz punkt 4.4. ChPL *Powikłania płucne*; ⁴Wrzodzące zapalenie rogówki, martwica skóry, Zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczna nekroliza naskórka są działaniami niepożądanymi związanymi z panitumumabem, które zostały zgłoszone po wprowadzeniu leku do obrotu. Dla tych działań niepożądanych kategoria maksymalnej częstości występowania została oszacowana na podstawie górnej granicy 95% przedziału ufności dla szacowania punkowego na podstawie wytycznych regulacyjnych dotyczących szacowania częstości występowania działań niepożądanych ze zgłoszeń spontanicznych. Maksymalna częstość występowania oszacowana na podstawie górnej granicy 95% przedziału ufności dla szacowania punkowego, np. 3/2224 (lub 0,13%).

Na profil bezpieczeństwa panitumumabu w skojarzeniu z chemioterapią składały się zgłoszone działania niepożądane związane z panitumumabem (w monoterapii) i działania toksyczne produktów leczniczych stosowanych w schemacie chemioterapii. Nie obserwowano nowych działań toksycznych ani zaostrzenia wcześniej zgłaszanych objawów poza spodziewanymi efektami addytywnymi. Do działań niepożądanych najczęściej zgłaszanych przez pacjentów przyjmujących panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią należały reakcje skórne. Inne objawy toksyczności, obserwowane częściej w porównaniu z

monoterapią, to hipomagnezemia, biegunka i zapalenie jamy ustnej. Wymienione działania toksyczne rzadko prowadziły do przerwania stosowania panitumumabu lub chemioterapii.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia żołądka i jelit

Jeżeli u pacjentów wystąpiła biegunka, miała ona przebieg łagodny lub umiarkowany. Ciężki przebieg biegunki (stopnia 3. i 4. wg skali NCI-CTC) obserwowano u 2% pacjentów leczonych panitumumabem w monoterapii i u 16% pacjentów, którym podawano panitumumab w skojarzeniu z chemioterapią. U pacjentów z biegunką i odwodnieniem zgłaszano występowanie ostrej niewydolności nerek.

Reakcje związane z infuzją

We wszystkich badaniach klinicznych dotyczących mCRC leczonego za pomocą monoterapii lub terapii skojarzonej (n = 2224) reakcje związane z infuzją (występujące do 24 godzin po podaniu) obejmujące objawy przedmiotowe i podmiotowe, takie jak dreszcze, gorączka lub duszność były zgłaszane u około 5% pacjentów otrzymujących panitumumab, z czego 1% stanowiły reakcje ciężkie (stopnia 3. i 4. wg skali NCI-CTC).

U jednego pacjenta ze wznową raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami, leczonego panitumumabem w ramach badania klinicznego wystąpił obrzęk naczynioruchowy zakończony zgonem. Zdarzenie to wystąpiło po wznowieniu leczenia po wcześniejszym epizodzie obrzęku naczynioruchowego; oba epizody obrzęku naczynioruchowego wystąpiły po upływie ponad 24 godzin od podania leku. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano również reakcje nadwrażliwości występujące po upływie ponad 24 godzin od infuzji.

Postępowanie kliniczne w reakcjach związanych z infuzją, patrz punkt 4.4.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Wysypki skórne występowały na ogół w obrębie twarzy oraz górnej części klatki piersiowej i pleców, ale mogły obejmować także kończyny. W następstwie ciężkich reakcji skórnych i tkanki podskórnej obserwowano zakażenia (w tym posocznicę) w rzadkich przypadkach zakończone zgonem, jak również zapalenie tkanki łącznej oraz ropnie miejscowe wymagające nacięcia i drenażu. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów reakcji skórnej wyniosła 10 dni, a mediana czasu do ich ustąpienia po ostatniej dawce panitumumabu wyniosła 31 dni.

Zapalenia okołopaznokciowe były związane z występowaniem obrzęku wałów paznokciowych bocznych palców stóp i dłoni.

Reakcje dermatologiczne (w tym działania w obrębie paznokci) obserwowane u pacjentów leczonych panitumumabem lub innymi inhibitorami EGFR są związane z farmakologicznym wpływem leczenia.

We wszystkich przeprowadzonych badaniach klinicznych reakcje skórne występowały u około 94% pacjentów przyjmujących panitumumab w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią (n = 2224). Do zdarzeń tych należały głównie wysypka i trądzikopodobne zapalenie skóry, o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Ciężkie reakcje skórne (stopień 3. w skali NCI-CTC) zgłaszano u 23% pacjentów. Reakcje skórne zagrażające życiu (stopień 4. w skali NCI-CTC) występowały u < 1% pacjentów. U pacjentów leczonych panitumumabem

obserwowano zagrażające życiu oraz zakończone zgonem powikłania w postaci zakażeń, w tym martwicze zapalenie powięzi i posocznicy.

Postępowanie kliniczne w przypadku wystąpienia reakcji skórnych, m.in. zalecenia dotyczące modyfikacji dawki.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki wystąpienia martwicy skóry, zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej nekrolizy naskórka.

Toksyczny wpływ na oko

U 0,3% pacjentów biorących udział w badaniu klinicznym obserwowano wystąpienie innych niż ciężkie przypadków zapalenia rogówki. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu rzadko obserwowano ciężkie przypadki zapalenia rogówki lub wrzodziejącego zapalenia rogówki.

Szczególne grupy pacjentów

Nie zaobserwowano ogólnych różnic związanych z bezpieczeństwem stosowania i skutecznością panitumumabu w monoterapii u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Jednak u tych pacjentów zgłaszano więcej ciężkich zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu panitumumabu w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI (45% vs 32%) lub FOLFOX (52% vs 37%) niż w przypadku samej chemioterapii. Do ciężkich zdarzeń niepożądanych, których częstość występowania wzrosła najbardziej zalicza się biegunkę u pacjentów otrzymujących panitumumab zarówno w skojarzeniu z FOLFOX, jak i FOLFIRI oraz odwodnienie i zatorowość płucną u pacjentów otrzymujących panitumumab w skojarzeniu z FOLFIRI. Bezpieczeństwo stosowania produktu Vectibix nie było badane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby.

4.2.3 Charakterystyka komparatora - bewacyzumab

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące bewacyzumabu. Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Alymsys (ChPL Alymsys), stanowiącego podstawę limitu w grupie 1095.0.

Tab. 35. Charakterystyka bewacyzumabu we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Alymsys).

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Alymsys, 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Sprzedawany jest w następujących opakowaniach: <ul style="list-style-type: none">• 1 fiole. 4 ml: 08436596260030, Rpz, nr EU: EU/1/20/1509/001;• 1 fiole. 16 ml: 08436596260047, Rpz, nr EU/1/20/1509/002.
Kod ATC i nazwa grupy	Kod ATC: L01XC07 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, pozostałe leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.
Substancja czynna	Bewacyzumab.

<p>Wskazanie</p>	<p>Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.</p> <p>Terapia skojarzona bewacyzumabem z chemioterapią opartą o paklitaksel jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi. W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących statusu receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2).</p> <p>Terapia skojarzona bewacyzumabem z kapecytabiną jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni. Pacjenci, którzy otrzymali taksany lub antracykliny w ramach leczenia uzupełniającego w czasie ostatnich 12 miesięcy nie powinni być leczeni produktem Alymsys w skojarzeniu z kapecytabiną. W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących statusu receptora HER2.</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z erlotynibem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z aktywującymi mutacjami w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki.</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa) rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej.</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z topotekaniem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii i u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z paklitaksellem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitaksellem i topotekaniem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.</p>
<p>Dawkowanie*</p>	<p>Dawkowanie w RJG według ChPL Vectibix:</p> <p>Zalecana dawka bewacyzumabu podawana w postaci infuzji dożylniej to zarówno 5 mg/kg masy ciała lub 10 mg/kg masy ciała podawana co 2 tygodnie jak i 7,5 mg/kg masy ciała lub 15 mg/kg masy ciała podawana co 3 tygodnie. Zaleca się prowadzenie leczenia aż do wystąpienia progresji choroby zasadniczej lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Dawkowanie w RJG według programu lekowego B.4:</p> <p>10 mg/kg mc. dożylnie (schemat FOLFOX-4) lub 5 mg/kg mc. dożylnie (schemat FOLFIRI) we wlewie trwającym 30-90 minut (dzień 1) wraz z chemioterapią według schematów:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRI - pierwsza linia leczenia; • FOLFOX - druga linia leczenia. <p>Bewacyzumab - stosowany w odstępach 14-dniowych z uwzględnieniem możliwości kontynuowania w monoterapii (bez chemioterapii) w sytuacji potwierdzenia obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji choroby w ocenie przeprowadzonej na podstawie wyników dwóch kolejnych badań obrazowych (lek nie może być stosowany w monoterapii w drugiej linii leczenia).</p>
Droga podania	Dożylna.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonka. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowo powstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza.

*Pominięto dawkowanie we wskazaniach innych niż rak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (mCRC) oraz dotyczące specyficznych grup pacjentów.

4.2.3.1 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny bewacyzumabu.

Tab. 36. Status rejestracyjny bewacyzumabu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 marca 2021
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.</p> <p>Terapia skojarzona bewacyzumabem z chemioterapią opartą o paklitaksel jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi. W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących statusu receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2).</p> <p>Terapia skojarzona bewacyzumabem z kapecytabiną jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni. Pacjenci, którzy otrzymali taksany lub antracykliny w ramach leczenia uzupełniającego w czasie ostatnich 12 miesięcy nie powinni być leczeni bewacyzumabem w skojarzeniu z kapecytabiną. W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących statusu receptora HER2.</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z erlotynibem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z aktywującymi mutacjami w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki.</p>

	<p>Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa) rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej.</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z topotekaniem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii i u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.</p> <p>Bewacyzumab, w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatiną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.</p>
<p>Status leku sierocego</p>	<p>Brak.</p>
<p>Warunki dopuszczenia do obrotu</p>	<p>Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i>, PSURs). Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>

4.2.3.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą (trehalozy dwuwodnian, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu wodorofosforan, polisorbata 20, woda do wstrzykiwań);
- Nadwrażliwość na produkty otrzymywane z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) lub inne rekombinowane ludzkie lub humanizowane przeciwciała;
- Ciąża;

Niezgodności farmaceutyczne:

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6 Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Obserwowano zależny od stężenia profil rozkładu bewacyzumabu po rozcieńczeniu roztworem glukozy (5%).

4.2.3.3 Przedawkowanie

Największe dawki podawane ludziom (20 mg/kg mc., dożylnie co 2 tygodnie) powodowały u niektórych pacjentów ciężką migrenę.

4.2.3.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Sumaryczny profil bezpieczeństwa bewacyzumabu jest oparty na danych pochodzących od 5700 pacjentów z różnymi nowotworami, w większości otrzymujących bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią w ramach badań klinicznych.

Do najcięższych działań niepożądanych należały: perforacje żołądkowo-jelitowe, krwotoki (w tym krwotoki płucne/krwiopłucie, częściej występujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca), tętnicza zakrzepica zatorowa.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych we wszystkich badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących bewacyzumab należały: nadciśnienie, zmęczenie lub osłabienie, biegunka oraz ból brzucha.

Z analizy danych dotyczących bezpieczeństwa wydaje się, że występowanie nadciśnienia i białkomoczu w trakcie terapii bewacyzumabem prawdopodobnie zależy od dawki leku.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w tym punkcie zostały uporządkowane wg następujących kategorii częstości występowania: 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 ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W Tab. 37 i Tab. 38 przedstawiono działania niepożądane związane ze stosowaniem bewacyzumabu w skojarzeniu z różnymi rodzajami chemioterapii w licznych wskazaniach, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Tab. 37 zawiera wszystkie działania niepożądane według częstości występowania, które zostały ocenione jako mające związek ze stosowaniem bewacyzumabu na podstawie:

- porównania częstości działań niepożądanych pomiędzy ramionami badań klinicznych otrzymującymi bewacyzumab (z przynajmniej 10% różnicą w porównaniu do grupy kontrolnej dla reakcji w stopniu nasilenia 1-5 wg skali NCI-CTCAE lub przynajmniej 2% różnicą w porównaniu do grupy kontrolnej dla reakcji w stopniu nasilenia 3-5 wg skali NCI-CTCAE);
- badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu po wprowadzeniu do obrotu;
- spontanicznego zgłaszania działań niepożądanych;
- badań epidemiologicznych/nieinterwencyjnych lub obserwacyjnych;
- lub na podstawie oceny zgłoszeń pojedynczych przypadków działań niepożądanych.

Tab. 38 zawiera częstość występowania ciężkich działań niepożądanych. Ciężkie działania niepożądane zostały określone jako obserwowane z przynajmniej 2% różnicą w porównaniu do grupy kontrolnej w badaniach klinicznych dla reakcji w stopniu nasilenia 3-5 wg skali NCI-CTCAE. Tab. 38 zawiera również działania niepożądane, które zostały uznane przez podmiot odpowiedzialny za mające znaczenie kliniczne lub ciężkie.

W stosownych przypadkach w Tab. 37 i Tab. 38 przedstawiono działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Szczegółowe informacje na temat

działań niepożądanych obserwowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu zawiera Tab. 39.

Działania niepożądane przedstawione poniżej w tabelach były dodawane do odpowiedniej kategorii częstości występowania według największej częstości występowania w dowolnym wskazaniu. W obrębie każdej kategorii częstości występowania, działania niepożądane zostały wymienione według malejącego stopnia ciężkości.

Niektóre działania niepożądane występują często podczas stosowania chemioterapii, jednakże bewacyzumab może zaostrzać te reakcje, gdy jest stosowany w skojarzeniu z chemioterapią. Przykładem jest zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej obserwowany w czasie stosowania pegylowanej liposomalnej doksorubicyny lub kapecytabiny, obwodowa neuropatia czuciowa w czasie stosowania paklitakselu lub oksaliplatyny, zaburzenia dotyczące paznokci i łysienie w czasie stosowania paklitakselu lub zanokcica w czasie stosowania erlotynibu.

Tab. 37. Działania niepożądane według częstości występowania, dotyczące stosowania bewacyzumabu.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	często: posocznica, ropień ^{b,d} , zapalenie tkanki łącznej, zakażenie, zakażenie dróg moczowych; rzadko: martwicze zapalenie powięzia ^a .
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	bardzo często: gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia ^b , małopłytkowość; często: niedokrwistość, limfopenia.
Zaburzenia układu immunologicznego	często: nadwrażliwość, reakcje związane z wlewem ^{a,b,d} .
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często: anoreksja, hipomagnezemia, hiponatremia; często: odwodnienie.
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często: obwodowa neuropatia czuciowa ^b , dyzartria, ból głowy, zaburzenie smaku; często: udar mózgu, omdlenie, senność; rzadko: zespół tylnej odwracalnej encefalopatii ^{a,b,d} ; bardzo rzadko: encefalopatia nadciśnieniowa ^a .
Zaburzenia oka	bardzo często: zaburzenie oka, zwiększone łzawienie.
Zaburzenia serca	często: zastoinowa niewydolność serca ^{b,d} , częstoskurcz nadkomorowy.
Zaburzenia naczyniowe	bardzo często: nadciśnienie ^{b,d} , zakrzepica zatorowa (żylna) ^{b,d} ; często: zakrzepica zatorowa (tętnicza) ^{b,d} , krwotok ^{b,d} , zakrzepica żył głębokich; częstość nieznana: mikroangiopatia zakrzepowa nerek ^{a,b} , tętniaki i rozwarstwienia tętnic.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bardzo często: duszność, nieżyt nosa, krwawienie z nosa, kaszel; często: krwotok płucny / krwiopłucie ^{b,d} , zatorowość płucna, niedotlenienie, zaburzenie mowy ^a ; częstość nieznana: nadciśnienie płucne ^a , perforacja przegrody nosowej ^a .
Zaburzenia żołądka i jelit*	bardzo często: krwotok z odbytnicy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha;

	często: perforacje żołądkowo-jelitowe ^{b,d} , perforacja jelita, niedrożność jelita, niedrożność jelit, przetoki odbytniczko-pochwowe ^{d,e} , zaburzenia żołądkowo-jelitowe, ból odbytu; częstość nieznana: owrzodzenie żołądka i jelit ^a .
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	częstość nieznana: perforacja pęcherzyka żółciowego ^{a,b} .
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często: komplikacje w gojeniu ran ^{b,d} , zapalenie skóry złuszczone, sucha skóra, przebarwienie skóry; często: zespół erytrodyzestezji dłoniowopodeszwowej.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bardzo często: bóle stawów, ból mięśni; często: przetoka ^{b,d} , osłabienie mięśni, ból pleców; częstość nieznana: martwica kości szczęki ^{a,b} , martwica kości innych niż szczęka lub żuchwy ^{a,f} .
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	bardzo często: białkomocz ^{b,d} .
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	bardzo często: niewydolność jajników ^{b,c,d} ; często: ból miednicy.
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	częstość nieznana: wady rozwojowe płodu ^{a,b} .
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często: osłabienie, zmęczenie gorączka, ból, zapalenie błon śluzowych; często: ospałość.
Badania diagnostyczne	bardzo często: zmniejszenie masy ciała.

Jeżeli działania niepożądane były obserwowane w badaniach klinicznych we wszystkich stopniach nasilenia oraz w stopniu nasilenia 3-5, przedstawiono działania niepożądane o największej częstości występowania u pacjentów. Dane nie są skorygowane o różnicę w czasie trwania leczenia.

^aWięcej informacji można znaleźć w Tab. 39 „Zdarzenia niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu”; ^bpojęcia medyczne przedstawiają zbiorcze działania niepożądane a nie pojedyncze jednostki chorobowe lub terminy medyczne słownika MedDRA stosowane przed i po dopuszczeniu produktu do obrotu (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Pojęcia te mogą być związane z takim samym podłożem patofizjologicznym (np. działania niepożądane o charakterze zakrzepowo-zatorowym, wliczając w to incydenty w obrębie naczyń mózgowych, zawał serca, przemijające napady niedokrwienne mózgu i inne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe); ^cna podstawie dodatkowego badania obejmującego 295 uczestniczek badania NSABP C-08; ^dwięcej informacji można znaleźć poniżej w części „Opis wybranych działań niepożądanych”; ^eprzetoki odbytniczko-pochwowe należą do najczęstszych przetok w kategorii przetok pomiędzy pochwą a przewodem pokarmowym; ^fobserwowana wyłącznie u dzieci i młodzieży.

Tab. 38. Ciężkie działania niepożądane według częstości występowania.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	często: posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień ^{a,b} , zakażenie, zakażenie dróg moczowych; częstość nieznana: martwicze zapalenie powięzi ^c .
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo często: gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia ^a , małopłytkowość; często: niedokrwistość, limfopenia.
Zaburzenia układu immunologicznego	często: odwodnienie, hiponatremia; częstość nieznana: nadwrażliwość, reakcje związane z wlewem ^{a,b,c} .
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często: obwodowa neuropatia czuciowa ^a ; często: udar mózgu, omdlenie, senność, ból głowy;

	częstość nieznana: zespół tylnej odwracalnej encefalopatii ^{a,b,c} , encefalopatia nadciśnieniowa ^c .
Zaburzenia serca	często: zastoinowa niewydolność serca ^{a,b} , tachykardia nadkomorowa.
Zaburzenia naczyniowe	bardzo często: nadciśnienie ^{a,b} ; często: zakrzepica zatorowa (tętnicza) ^{a,b} , krwotok ^{a,b} , zakrzepica zatorowa (żylna) ^{a,b} , zakrzepica żył głębokich; częstość nieznana: mikroangiopatia zakrzepowa nerek ^{b,c} , tętniaki i rozwarstwienia tętnic.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	często: krwotok płucny/ krwioplucie ^{a,b} , zatorowość płucna, krwawienie z nosa, duszność, niedotlenienie; częstość nieznana: nadciśnienie płucne, perforacja przegrody nosa ^c .
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często: biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha; często: perforacja jelita, niedrożność jelita, niedrożność jelit, przetoki odbytniczopochwowe ^{c,d} , zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, ból odbytu; częstość nieznana: perforacje żołądkowo-jelitowe ^{a,b} , choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy ^c , krwotok z odbytnicy.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	częstość nieznana: perforacja pęcherzyka żółciowego ^{b,c} .
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często: komplikacje w gojeniu ran ^{a,b} , zespół erytrodysestezji dtoniowo-podeszwowej.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często: przetoka ^{a,b} , bóle mięśniowe, bóle stawów, osłabienie mięśni, ból pleców; częstość nieznana: martwica kości szczęki ^{b,c} .
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	często: białkomocz ^{a,b} .
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	często: ból miednicy; częstość nieznana: niewydolność jajników ^{a,b} .
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	częstość nieznana: wady rozwojowe płodu ^{a,c} .
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często: osłabienie, zmęczenie; często: ból, ospałość, zapalenie błon śluzowych.

Tab. 38 zawiera częstość występowania ciężkich działań niepożądanych. Ciężkie działania niepożądane zostały określone jako obserwowane z przynajmniej 2% różnicą w porównaniu do grupy kontrolnej w badaniach klinicznych dla reakcji w stopniu nasilenia 3-5 wg skali NCI-CTCAE. Tab. 38 zawiera również działania niepożądane, które zostały uznane przez podmiot odpowiedzialny za mające znaczenie kliniczne lub ciężkie. Reakcje te były obserwowane w badaniach klinicznych, jednak częstość ich występowania w stopniu nasilenia 3-5 nie spełniała kryterium przynajmniej 2% różnicy w porównaniu do grupy kontrolnej. Tab. 38 zawiera również działania niepożądane mające znaczenie kliniczne obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu, dlatego częstość ich występowania oraz stopień nasilenia wg skali NCICTCAE nie jest znany. Z tego powodu, reakcje te zostały zawarte w Tab. 38 w kolumnie „Częstość nieznana”.

^aPojęcia medyczne przedstawiają zbiorcze działania niepożądane a nie pojedyncze jednostki chorobowe lub terminy medyczne słownika MedDRA stosowane przed i po dopuszczeniu produktu do obrotu (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Pojęcia te mogą być związane z takim samym podłożem patofizjologicznym (np. działania niepożądane o charakterze zakrzepowo-zatorowym, wliczając w to incydenty w obrębie naczyń mózgowych, zawał serca, przemijające napady niedokrwienne mózgu i inne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe); ^bDodatkowe informacje można znaleźć poniżej w części „Opis wybranych działań niepożądanych”; ^cWięcej informacji można znaleźć w Tab. 39 „Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu”; ^dPrzetoki odbytniczopochwowe należą do najczęstszych przetok w kategorii przetok pomiędzy pochwą a przewodem pokarmowym

Opis wybranych działań niepożądanych

Perforacje żołądkowo-jelitowe i przetoki

Podawanie bewacyzumabu było związane z występowaniem ciężkich przypadków perforacji żołądkowo-jelitowych.

W badaniach klinicznych perforacje żołądkowo-jelitowe występowały z częstością mniejszą niż 1% u pacjentów z niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, do 1,3% u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami, do 2,0% u chorych na rozlanego raka nerki lub raka jajnika oraz do 2,7% (w tym przetoka żołądkowo-jelitowa i ropień) u pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. W badaniu klinicznym u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (badanie GOG-0240), perforacje żołądkowo-jelitowe (wszystkie stopnie) zgłaszano u 3,2% pacjentek. Wszystkie pacjentki z tym powikłaniem były uprzednio poddawane radioterapii miednicy.

Występowanie tych zdarzeń różniło się w zakresie rodzaju i ciężkości, od objawu bańki powietrza widocznego na zdjęciu przeglądowym jamy brzusznej, który ustępował bez leczenia, aż do perforacji jelitowej z ropniem w jamie brzusznej i śmierci pacjenta. W niektórych przypadkach występowało zapalenie w obrębie jamy brzusznej spowodowane chorobą wrzodową żołądka, martwicą guza, zapaleniem uchyłka lub zapaleniem jelit związanym z chemioterapią.

Zgonem zakończyła się około trzecia część ciężkich przypadków perforacji żołądkowo-jelitowych, co odpowiada 0,2%-1% wszystkich pacjentów otrzymujących bewacyzumab.

W badaniach klinicznych bewacyzumabu przetoki (wszystkie stopnie) w obrębie przewodu pokarmowego występowały z częstością do 2% u chorych na raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami oraz chorych na raka jajnika, jednak były również obserwowane - rzadziej - u pacjentów z innymi rodzajami nowotworów.

Przetoki pomiędzy układem pokarmowym a pochwą w badaniu GOG-0240

W badaniu z udziałem pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy przetoki pomiędzy pochwą a przewodem pokarmowym występowały z częstością 8,3% w grupie leczonej bewacyzumabem i 0,9% w grupie kontrolnej; wszystkie pacjentki z tym powikłaniem były uprzednio poddawane radioterapii miednicy. Częstość powstawania przetok pomiędzy układem pokarmowym a pochwą była większa u pacjentek leczonych bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią, jeżeli wznowa nowotworu była w obrębie poddawanych radioterapii (16,7%), w porównaniu z grupą pacjentek bez wcześniejszej radioterapii i (lub) bez wznowy w polu wcześniejszego napromieniania (3,6%). W grupie kontrolnej otrzymującej wyłącznie chemioterapię częstość występowania przetok wynosiła odpowiednio 1,1% vs. 0,8%. Pacjentki, u których wystąpi przetoka pomiędzy pochwą a przewodem pokarmowym mogą także mieć niedrożność jelit i wymagać interwencji chirurgicznej, jak również wytworzenia stomii.

Przetoki (inne niż żołądkowo-jelitowe)

Podawanie bewacyzumabu było związane z występowaniem ciężkich przypadków przetok, z których niektóre prowadziły do zgonu.

W badaniu klinicznym u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (badanie GOG-0240) u 1,8% chorych leczonych bewacyzumabem i u 1,4% chorych z grupy kontrolnej zgłaszano przetoki poza przewodem pokarmowym - pochwy, pęcherza moczowego lub dróg rodnych.

Niezbyt często ($\geq 0,1\%$ do $< 1\%$) obserwowano przetoki, poza przewodem pokarmowym (np. oskrzelowo-opłucnowe i żółciowe), występujące w przypadku różnych wskazań. Występowanie przetok było również obserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu.

Powyższe działania niepożądane występowały w różnym momencie leczenia: od 1 tygodnia do 1 roku od rozpoczęcia podawania bewacyzumabu, przy czym większość działań wystąpiła w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii.

Komplikacje w gojeniu ran

Ponieważ bewacyzumab może mieć negatywny wpływ na proces gojenia ran, chorzy, którzy byli poddawani większym zabiegom chirurgicznym w okresie krótszym niż 28 dni od rozpoczęcia podawania leku, byli wykluczani z badań klinicznych fazy III.

W badaniach klinicznych chorych z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, nie obserwowano zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawienia pooperacyjnego lub powikłań w gojeniu ran, u pacjentów, którzy byli poddawani dużym zabiegom chirurgicznym w okresie od 28 do 60 dni przed rozpoczęciem podawania bewacyzumabu. W ciągu 60 dni po dużym zabiegu chirurgicznym u pacjentów przyjmujących bewacyzumab w okresie wykonywania zabiegu obserwowano zwiększoną częstość występowania krwawienia pooperacyjnego lub powikłań w gojeniu ran. Częstość występowania wahała się pomiędzy 10% (4/40) a 20% (3/15).

Donoszono o przypadkach komplikacji w gojeniu się ran o ciężkim przebiegu, włączając komplikacje związane z zespoleniami. Niektóre z tych przypadków zakończyły się śmiercią pacjenta.

W badaniach klinicznych u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami i miejscowymi nawrotami obserwowano powikłania gojenia ran w stopniu 3-5 u do 1,1% pacjentów przyjmujących bewacyzumab w porównaniu z do 0,9% u pacjentów w grupie kontrolnej (NCI-CTCAE wersja 3.0).

W badaniach klinicznych z udziałem chorych na raka jajnika obserwowano powikłania gojenia się ran w stopniu 3-5 u maksymalnie 1,8% pacjentek w grupie otrzymującej bewacyzumab oraz u 0,1% pacjentek w grupie kontrolnej (NCI-CTCAE wersja 3.0).

Nadciśnienie

W badaniach klinicznych, z wyjątkiem badania JO25567, całkowita częstość występowania nadciśnienia (wszystkich stopni) wynosiła do 42,1% w grupach przyjmujących bewacyzumab, w porównaniu do 14% w grupach kontrolnych. Całkowita częstość występowania nadciśnienia stopnia 3 i 4 wg NCI-CTC u pacjentów przyjmujących bewacyzumab wynosiła od 0,4% do 17,9%. Nadciśnienie stopnia 4 (przełom nadciśnieniowy) wystąpiło z częstością do 1,0% u pacjentów przyjmujących bewacyzumab oraz chemioterapię, w porównaniu do 0,2% u pacjentów przyjmujących tylko chemioterapię.

W badaniu JO25567 nadciśnienie wszystkich stopni obserwowano u 77,3% pacjentów z niepłaskonabłonkowym NSCLC z aktywującymi mutacjami w genie EGFR przyjmujących bewacyzumab w skojarzeniu z erlotynibem w leczeniu pierwszego rzutu, w porównaniu do 14,3% pacjentów przyjmujących tylko erlotynib. Nadciśnienie stopnia 3 obserwowano u 60,0% pacjentów przyjmujących bewacyzumab w skojarzeniu z erlotynibem w porównaniu do 11,7% pacjentów przyjmujących tylko erlotynib. Nie występowały przypadki nadciśnienia stopnia 4 lub 5.

Nadciśnienie było odpowiednio kontrolowane doustnymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, takimi jak inhibitory konwertazy angiotensyny, leki moczopędne i blokery kanału wapniowego. W rzadkich przypadkach nadciśnienie prowadziło do przerwania leczenia bewacyzumabem lub hospitalizacji.

Opisano bardzo rzadkie przypadki encefalopatii nadciśnieniowej, z których niektóre prowadziły do zgonu.

Ryzyko wystąpienia nadciśnienia związanego z podawaniem bewacyzumabu nie miało związku ze stanem początkowym pacjenta, chorobą zasadniczą lub z leczeniem towarzyszącym.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

U pacjentów otrzymujących bewacyzumab rzadko opisywano objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na wystąpienie rzadkiego zaburzenia neurologicznego - zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Objawy mogą obejmować drgawki, ból głowy, zaburzenia psychiczne oraz zaburzenia widzenia lub ślepotę korową, z towarzyszącym nadciśnieniem lub bez niego. Objawy kliniczne PRES są często niespecyficzne, a zatem rozpoznanie PRES wymaga potwierdzenia za pomocą obrazowania mózgu, zwłaszcza metodą rezonansu magnetycznego (MRI).

U pacjentów, u których występuje PRES, wskazane jest wczesne zauważenie objawów i niezwłoczne leczenie określonych objawów, w tym kontrola ciśnienia tętniczego krwi (jeżeli zaburzeniu towarzyszy ciężkie niekontrolowane nadciśnienie), oprócz przerwania stosowania bewacyzumabu. Objawy zwykle ustępują lub ulegają złagodzeniu w ciągu kilku dni po przerwaniu leczenia, aczkolwiek u niektórych pacjentów pozostają pewne następstwa neurologiczne. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa ponownego rozpoczęcia leczenia bewacyzumabem u pacjentów, u których wcześniej wystąpił PRES.

W badaniach klinicznych zgłoszono łącznie 8 przypadków PRES. W dwóch spośród tych 8 przypadków rozpoznanie nie zostało potwierdzone za pomocą MRI.

Białkomocz

W badaniach klinicznych, białkomocz był obserwowany w zakresie od 0,7% do 54,7% w grupie pacjentów przyjmujących bewacyzumab.

Białkomocz w zależności od ciężkości mógł mieć postać od klinicznie bezobjawowej, przemijającej, w postaci śladowego białkomoczu aż do zespołu nerczycowego, w większości przypadków białkomocz był stopnia 1 (NCI-CTCAE wersja 3.0). Białkomocz stopnia 3 występował z częstością do 10,9% leczonych pacjentów. Białkomocz stopnia 4 (zespół nerczycowy) był obserwowany u maksymalnie 1,4% leczonych pacjentów. Przed rozpoczęciem leczenia bewacyzumabem zaleca się wykonanie badania moczu na obecność

białka. W większości badań klinicznych białkomocz dobowy był większy lub równy ≥ 2 g na dobę i prowadził do przerwania stosowania bewacyzumabu do powrotu do stężenia mniejszego niż 2 g na dobę.

Krwotoki

W badaniach klinicznych we wszystkich wskazaniach, całkowita częstość występowania krwawienia stopnia 3-5 wg skali (NCI-CTCAE wersja 3.0) wynosiła od 0,4% do 6,9% chorych otrzymujących bewacyzumab, w porównaniu do maksymalnie 4,5% pacjentów w grupie kontrolnej otrzymującej chemioterapię.

W badaniu klinicznym u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (badanie GOG-0240), krwawienia stopnia 3-5 były opisywane u 8,3% pacjentek leczonych bewacyzumabem w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem w porównaniu do 4,6% w grupie chorych leczonych paklitakselem i topotekaniem.

Krwotoki obserwowane w badaniach klinicznych były głównie krwotokami związanymi z guzem (patrz poniżej) i krwawieniami z błon śluzowych o niewielkim nasileniu (np. krwawienie z nosa).

Krwotoki związane z guzem

Ciężkie lub intensywne krwotoki płucne i (lub) krwioplucie obserwowano głównie u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Do możliwych czynników ryzyka należą: płaskonabłonkowy typ histologiczny, stosowanie leków przeciwreumatycznych i (lub) przeciwzapalnych, stosowanie leków przeciwzakrzepowych, wcześniej stosowana radioterapia, leczenie bewacyzumabem, miażdżycza tętnic w wywiadzie, guz zlokalizowany centralnie oraz powstawanie jam w obrębie guza podczas leczenia. Jedyne czynniki wskazujące na statystycznie istotną zależność z występowaniem krwawień były leczenie bewacyzumabem oraz rak płaskonabłonkowy. Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca ze stwierdzonym płaskonabłonkowym typem histologicznym lub mieszanym typem komórek z przewagą typu płaskonabłonkowego byli wyłączeni z dalszych badań fazy III, zaś pacjenci bez weryfikacji histologicznej nowotworu byli włączani do badań.

W grupie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z wyjątkiem pacjentów z rakiem z przewagą komórek typu płaskonabłonkowego, obserwowano incydenty wszystkich stopni z częstością do 9,3% w grupie leczonych bewacyzumabem i chemioterapią w porównaniu do nie więcej niż 5% w grupie pacjentów otrzymujących tylko samą chemioterapię. Reakcje stopnia 3-5 obserwowano maksymalnie u 2,3% pacjentów leczonych bewacyzumabem i chemioterapią w porównaniu do < 1% u otrzymujących tylko samą chemioterapię (NCI-CTCAE wersja 3.0). Ciężkie lub intensywne krwotoki płucne i (lub) krwioplucie mogą wystąpić nagle i w prawie dwóch trzecich przypadków ciężkiego krwotoku płucnego nastąpił zgon pacjenta.

U pacjentów z rakiem odbytnicy i okrężnicy obserwowano krwotoki z przewodu pokarmowego, w tym krwotoki z odbytnicy oraz smółcowate stolce, zakwalifikowane jako krwotoki związane z guzem.

Krwotoki związane z guzem były również rzadko obserwowane w innych nowotworach, wliczając w to przypadki krwawienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u chorych, z przerzutami do OUN.

Przypadki krwawienia do OUN u pacjentów z nieleczonymi przerzutami do OUN otrzymujących bewacyzumab nie były oceniane prospektywnie w randomizowanych badaniach klinicznych. W analizie retrospektywnej danych z 13 zakończonych randomizowanych badań klinicznych u pacjentów z różnymi typami guzów, u 3 z 91 (3,3%) z przerzutami do mózgu leczonych bewacyzumabem wystąpiło krwawienie do OUN (wszyscy 4 stopień) w porównaniu do 1 przypadku (stopień 5) z 96 pacjentów (1%) nie poddanych leczeniu bewacyzumabem. W dwóch kolejnych badaniach u leczonych pacjentów z przerzutami do OUN (w których uczestniczyło około 800 pacjentów), w częściowej analizie bezpieczeństwa, zgłoszono jeden przypadek krwawienia stopnia 2. w grupie 83 pacjentów leczonych bewacyzumabem (1,2%) (NCI-CTCAE wersja 3.0).

We wszystkich badaniach klinicznych krwawienia z błon śluzowych były obserwowane u do 50% pacjentów otrzymujących bewacyzumab. Były to najczęściej krwawienia z nosa stopnia 1. w/g NCI-CTCAE wersja 3.0, które trwały krócej niż 5 minut, ustępowały bez leczenia i nie wymagały żadnych zmian w sposobie podawania bewacyzumabu. Dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że występowanie mniejszych krwotoków z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa) może być zależne od dawki leku.

Rzadziej występowały również krwawienia o niewielkim nasileniu z błon śluzowych w innych lokalizacjach, np. krwawienie z dziąseł lub krwawienie z pochwy.

Zakrzepica zatorowa

Zakrzepica zatorowa tętnic

U pacjentów przyjmujących bewacyzumab we wszystkich wskazaniach obserwowano większą częstość występowania epizodów tętniczej zakrzepicy zatorowej, w tym incydentów mózgowonaczyniowych, zawałów mięśnia sercowego, przemijających napadów niedokrwiennych mózgu i innych incydentów zakrzepowo-zatorowych.

W badaniach klinicznych, ogólna częstość występowania tętniczej zakrzepicy zatorowej wahała się do 3,8% w grupie pacjentów przyjmujących bewacyzumab, w porównaniu do maksymalnie 2,1% w grupie otrzymującej chemioterapię. Zgony obserwowano u 0,8% pacjentów przyjmujących bewacyzumab, w porównaniu do 0,5% u pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię. Incydenty naczyniowo-mózgowe [w tym przemijające napady niedokrwienne mózgu (TIA)] wystąpiły u nie więcej niż 2,7% chorych otrzymujących bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do nie więcej niż 0,5% chorych otrzymujących samą chemioterapię. Zawał mięśnia sercowego (MI) wystąpił u nie więcej niż 1,4% chorych otrzymujących bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do nie więcej niż 0,7% chorych otrzymujących samą chemioterapię.

Do jednego badania klinicznego, oceniającego bewacyzumab w skojarzeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym, AVF2192g, włączono pacjentów z rakiem odbytnicy i okrężnicy z przerzutami, którzy nie zostali zaklasyfikowani do leczenia irynotekanem. W tym badaniu działań niepożądanych o charakterze zakrzepicy z zatorami obserwowano u 11% pacjentów (11/100), w porównaniu do 5,8% (6/104) w grupie kontrolnej otrzymującej chemioterapię.

Zakrzepica zatorowa żył

W badaniach klinicznych częstość występowania działań niepożądanych o charakterze żylnej zakrzepicy zatorowej była zbliżona u pacjentów przyjmujących bewacyzumab, w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię. Epizody żylnej zakrzepicy zatorowej obejmują zakrzepicę żył głębokich, zatory tętnicy płucnej i zakrzepowe zapalenie żył.

W badaniach klinicznych we wszystkich wskazaniach ogólna częstość występowania działań niepożądanych o charakterze żylnej zakrzepicy zatorowej, wahała się od 2,8% do 17,3% u chorych otrzymujących bewacyzumab w porównaniu do częstości występowania od 3,2% do 15,6% w grupach kontrolnych.

Działania niepożądane o charakterze żylnej zakrzepicy zatorowej stopnia 3-5 (NCI-CTCAE wersja 3.0) obserwowano maksymalnie u 7,8% pacjentów poddawanych chemioterapii wraz z bewacyzumabem, w porównaniu do 4,9% w grupie kontrolnej pacjentów otrzymujących wyłącznie chemioterapię (we wskazaniach z wyłączeniem przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy).

W badaniu klinicznym u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (badanie GOG-0240), żyłne epizody zakrzepowo-zatorowe w stopniu 3-5 były opisywane u 15,6% pacjentek leczonych bewacyzumabem w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną w porównaniu do 7,0% pacjentek leczonych paklitakselem i cisplatyną.

Pacjenci, u których wystąpił epizod żylnej zakrzepicy zatorowej, mogą być bardziej zagrożeni ponownym jego wystąpieniem, jeśli otrzymują bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią, w porównaniu do pacjentów przyjmujących tylko chemioterapię.

Zastoinowa niewydolność serca (CHF)

W badaniach klinicznych bewacyzumabu, zastoinową niewydolność serca (CHF) obserwowano we wszystkich badanych dotychczas wskazaniach, lecz występowała ona głównie u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami. W czterech badaniach klinicznych III fazy (AVF2119g, E2100, BO17708 i AVF3694g) u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami zgłaszano zastoinową niewydolność serca stopnia 3. lub wyższego (NCI-CTCAE wersja 3.0) u maksymalnie 3,5% pacjentów leczonych bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do maksymalnie 0,9% w ramionach kontrolnych. U pacjentów uczestniczących w badaniu AVF3694g, którzy byli leczeni równocześnie antracyklinami i bewacyzumabem, zastoinowa niewydolność serca stopnia 3. lub wyższego występowała w grupie otrzymującej bewacyzumab i w grupie kontrolnej z podobną częstością jak w innych badaniach z udziałem pacjentów z rozsiałym rakiem piersi: 2,9% w grupie leczonej antracyklinami i bewacyzumabem oraz 0% w grupie otrzymującej antracykliny i placebo. Dodatkowo w badaniu AVF3694g częstości występowania zastoinowej niewydolności serca dowolnego stopnia w grupie leczonej antracykliną z bewacyzumabem (6,2%) była podobna do tej zaobserwowanej w grupie leczonej antracykliną z placebo (6,0%).

U większości pacjentów, u których wystąpiła CHF w czasie badania klinicznego w populacji chorych z rozsiałym rakiem piersi, obserwowano poprawę w zakresie objawów i (lub) funkcji lewej komory po zastosowaniu odpowiedniego leczenia.

Z większości badań klinicznych bewacyzumabu wykluczono pacjentów z istniejącą wcześniej CHF wg NYHA (New York Heart Association) stopnia II-IV. Dlatego też nie ma dostępnych informacji na temat ryzyka występowania CHF w tej populacji.

Wcześniejsze stosowanie antracyklin i (lub) napromieniowanie okolicy klatki piersiowej mogą być czynnikami ryzyka wystąpienia zastoinowej niewydolności serca.

W badaniu klinicznym z udziałem chorych na chłoniaka rozlanego dużych komórek B obserwowano zwiększoną częstość występowania CHF w grupie pacjentów leczonych bewacyzumabem i doksorubicyną w skumulowanej dawce większej niż 300 mg/m². W badaniu III fazy porównano rytuksymab/cyklofosfamid/doksorubicyna/winkrystyna/prednizon (R-CHOP) plus bewacyzumab z leczeniem wyłącznie schematem R-CHOP. Jakkolwiek częstość występowania CHF była w obydwu ramionach badania wyższa niż uprzednio obserwowana po zastosowaniu doksorubicyny, CHF częściej występowała u pacjentów otrzymujących R-CHOP z bewacyzumabem. Uzyskane dane wskazują na konieczność ścisłego monitorowania klinicznego z odpowiednią oceną funkcji serca u pacjentów leczonych doksorubicyną w skumulowanej dawce większej niż 300 mg/m² w skojarzeniu z bewacyzumabem.

Reakcje nadwrażliwości/reakcje podczas wlewu

W niektórych badaniach klinicznych reakcje anafilaktyczne oraz anafilakoidalne występowały częściej u pacjentów otrzymujących bewacyzumab w połączeniu z chemioterapią niż otrzymujących jedynie chemioterapię. W niektórych badaniach reakcje te występowały często (do 5% w grupie chorych otrzymujących bewacyzumab).

Zakażenia

W badaniu klinicznym u pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy (badanie GOG-0240), zgłaszano infekcje stopnia 3-5 u 24% pacjentek leczonych bewacyzumabem w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem w porównaniu do 13% pacjentek leczonych paklitakselem i topotekanem.

Niewydolność jajników/płodność

W badaniu III fazy NSABP C-08, dotyczącym stosowania bewacyzumabu jako leczenia uzupełniającego u chorych na raka jelita grubego, częstość występowania niewydolności jajników, zdefiniowanej jako brak miesiączki trwający przez 3 lub więcej miesięcy, stężenie FSH ≥ 30 miU/ml oraz negatywny wynik testu ciążowego β -HCG w surowicy, oceniono u 295 kobiet przed menopauzą. Nowe przypadki wystąpienia niewydolności jajników odnotowano u 2,6% pacjentek w grupie leczonej wyłącznie mFOLFOX-6 i u 39% w grupie leczonej schematem mFOLFOX-6 w skojarzeniu z bewacyzumabem. Po zaprzestaniu leczenia bewacyzumabem czynność jajników powróciła u 86,2% kobiet poddanych ocenie. Długoterminowy wpływ leczenia bewacyzumabem na płodność nie jest znany.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

Zmniejszona liczba neutrofilów, zmniejszona liczba leukocytów i obecność białka w moczu mogą być związane z leczeniem bewacyzumabem.

We wszystkich badaniach klinicznych, następujące nieprawidłowości wyników laboratoryjnych stopnia 3 i 4 (NCI-CTCAE wersja 3.0) wystąpiły u pacjentów z częstością

różniącą się o co najmniej 2% w porównaniu do odpowiadających im grup kontrolnych: hiperglikemia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, hipokaliemia, hiponatremia, zmniejszona liczba leukocytów, zwiększony znormalizowany współczynnik międzynarodowy (INR).

Badania kliniczne wykazały, że przejściowy wzrost stężenia kreatyniny w surowicy (wzrost w zakresie 1,5-1,9 razy stężenie wyjściowe), z towarzyszącą proteinurią lub bez proteinurii, związany jest ze stosowaniem bewacyzumabu. Obserwowany wzrost stężenia kreatyniny w surowicy nie był związany z częstszym występowaniem objawowych zaburzeń czynności nerek u pacjentów leczonych bewacyzumabem.

Inne szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

W randomizowanych badaniach klinicznych wiek > 65 lat był związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia tętniczej zakrzepicy zatorowej, wliczając w to incydenty naczyniowo-mózgowe (CVA), przemijające napady niedokrwienne mózgu (TIA), zawały mięśnia sercowego (MI). Do innych działań niepożądanych występujących z większą częstością u pacjentów powyżej 65 lat należały leukopenia stopnia 3-4 i trombocytopenia (NCI-CTCAE wersja 3.0); neutropenia każdego stopnia, biegunka, nudności, ból głowy oraz zmęczenie u chorych otrzymujących bewacyzumab, w porównaniu do pacjentów ≤ 65 lat. W jednym badaniu klinicznym częstość nadciśnienia stopnia ≥3 była dwukrotnie większa w grupie pacjentów > 65 lat, w porównaniu z młodszymi pacjentami (< 65 lat). W badaniu z udziałem pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika opornym na związki platyny zgłaszano łysienie, zapalenie błon śluzowych, obwodową neuropatię czuciową, białkomocz i tętnicze nadciśnienie, które występowały z częstością co najmniej 5% wyższą w grupie CT + BT w przypadku pacjentek w wieku ≥ 65 lat leczonych bewacyzumabem, w porównaniu do pacjentek w wieku < 65 lat leczonych bewacyzumabem.

W grupie chorych w podeszłym wieku (> 65 lat), w porównaniu do chorych w wieku ≤ 65 lat, którzy otrzymywali bewacyzumab, nie obserwowano wzrostu częstości występowania innych reakcji, w tym perforacji żołądkowo-jelitowych, powikłań w gojeniu ran, zastoinowej niewydolności serca i krwotoków.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności bewacyzumabu u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

W badaniu BO25041 bewacyzumab dołączono do radioterapii pooperacyjnej z jednoczesną adjuwantową terapią temozolomidem u dzieci i młodzieży ze świeżo rozpoznaną lokalizacją glejaka mózdzku - nadnamiotową lub podnamiotową albo konarową o wysokim stopniu złośliwości. Profil bezpieczeństwa był porównywalny do profilu obserwowanego w innych typach guzów u dorosłych leczonych bewacyzumabem.

W badaniu BO20924 dotyczącym stosowania bewacyzumabu w połączeniu z obecnym leczeniem standardowym u pacjentów z rozsiałym mięśniakomięsakiem prądkowano-komórkowym i nieprądkowanokomórkowym profil bezpieczeństwa u dzieci leczonych bewacyzumabem był porównywalny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u dorosłych pacjentów leczonych bewacyzumabem.

Produkt Alymsys nie jest zatwierdzony do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. W opublikowanych raportach donoszono o przypadkach martwicy kości innych niż szczęki lub żuchwy u pacjentów w wieku poniżej 18 lat leczonych bewacyzumabem.

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Tab. 39. Zdarzenia niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	rzadko: martwicze zapalenie powięzi zazwyczaj wtórne do powikłanego gojenia ran, perforacji układu pokarmowego lub powstania przetoki.
Zaburzenia układu immunologicznego	częstość nieznana: reakcje nadwrażliwości i reakcje podczas wlewu; z możliwymi objawami współistniejącymi: duszność/trudności w oddychaniu, nagłe zaczerwienienie/rumień/wysypka, obniżone ciśnienie tętnicze lub nadciśnienie, desaturacja krwi tętniczej tlenem, bóle w klatce piersiowej, dreszcze i nudności/wymioty.
Zaburzenia układu nerwowego	rzadko: zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. <i>Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome</i> , PRES); bardzo rzadko: encefalopatia nadciśnieniowa.
Zaburzenia naczyniowe	częstość nieznana: Zakrzepowa mikroangiopatia nerkowa, która może objawiać się klinicznie białkomoczem niezależnie od jednoczesnego stosowania sunitynibu.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	często: dysfonia; częstość nieznana: perforacja przegrody nosa, nadciśnienie płucne.
Zaburzenia żołądka i jelit	częstość nieznana: choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	częstość nieznana: perforacja pęcherzyka żółciowego.
Zaburzenia mięśniowoszkieletowe i tkanki łącznej	Wśród pacjentów leczonych bewacyzumabem obserwowano przypadki martwicy kości szczęki lub żuchwy, w większości zdarzenia te występowały u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki/żuchwy, zwłaszcza leczonych bisfosfonianami w postaci dożylniej i (lub) chorobami jamy ustnej wymagającymi zastosowania inwazyjnej procedury stomatologicznej. Zgłaszano przypadki martwicy kości innych niż szczęki lub żuchwy u dzieci i młodzieży leczonych bewacyzumabem.
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	Zgłaszano przypadki wad rozwojowych płodu u kobiet leczonych bewacyzumabem w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapeutykami o znanym embriotoksycznym działaniu.

4.2.4 Charakterystyka komparatora - folinian wapnia

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące folinianu wapnia. Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Calcium folinate Sandoz (ChPL Calcium folinate Sandoz), stanowiącego podstawę limitu w grupie 1093.0.

Tab. 40. Charakterystyka folinianu wapnia we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Calcium folinate Sandoz).

<p>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN</p>	<p>Calcium folinate Sandoz, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji. Sprzedawany w następujących opakowaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 fiol. 3 ml: 05907626707618, Rp; • 5 fiol. 3 ml: 05907626707625, Rp; • 10 fiol. 3 ml: 05907626707632, Rp; • 1 fiol. 5 ml: 05907626707540, Rp; • 5 fiol. 5 ml: 05907626707557, Rp; • 10 fiol. 5 ml: 05907626707649, Rp; • 1 fiol. 10 ml: 05907626707564, Rp; • 1 fiol. 20 ml: 05907626707571, Rp; • 1 fiol. 35 ml: 05907626707588, Rp; • 1 fiol. 50 ml: 05907626707595, Rp; • 1 fiol. 100 ml: 05907626707601, Rp.
<p>Kod ATC i nazwa grupy</p>	<p>Kod ATC: V03AF03 Grupa farmakoterapeutyczna: odtrutki stosowane w leczeniu przeciwnowotworowym.</p>
<p>Substancja czynna</p>	<p>Wapnia folinian.</p>
<p>Wskazanie</p>	<p>Folinian wapnia wskazany jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w celu zmniejszenia toksyczności i neutralizowania działania antagonistów kwasu foliowego (takich jak metotreksat) w terapii cytotoksycznej oraz w przypadku przedawkowania u dorosłych i dzieci. W przypadku terapii cytotoksycznej procedura ta jest zwykle określana jako „leczenie ochronne folinianem wapnia”; • jednocześnie z 5-fluorouracylem w terapii cytotoksycznej.
<p>Dawkowanie</p>	<p>Ochronne działanie folinianu wapnia podczas stosowania metotreksatu Dawkowanie i sposób podawania folinianu wapnia należy odnieść do dawkowania i sposobu podawania średnich i dużych dawek metotreksatu. Ponieważ schemat dawkowania folinianu wapnia w terapii ochronnej ściśle zależy od dawkowania i sposobu podawania średnich i dużych dawek metotreksatu, określany jest na podstawie protokołu dawkowania metotreksatu. Poniższe wytyczne mogą służyć jako przykład schematów dawkowania stosowanych u dorosłych, osób w podeszłym wieku i dzieci: U pacjentów z zespołami złego wchłaniania lub innymi schorzeniami przewodu pokarmowego, kiedy zaburzone jest wchłanianie jelitowe, folinian wapnia w terapii ochronnej należy podawać parenteralnie. Dawki powyżej 25 - 50 mg należy podawać parenteralnie ze względu na wysycenie jelitowego wchłaniania folinianu wapnia. Ochronne podanie folinianu wapnia jest konieczne w przypadku dawek metotreksatu przekraczających 500 mg/m² pc. Leczenie takie należy również rozważyć w przypadku podawania dawek w zakresie od 100 mg do 500 mg/m² pc. Dawkowanie i czas stosowania folinianu wapnia zależy przede wszystkim od rodzaju terapii i dawkowania metotreksatu, wystąpienia objawów działania toksycznego oraz</p>

	<p>indywidualnej zdolności wydalania metotreksatu. Zazwyczaj pierwszą dawkę folinianu wapnia, wynoszącą 15 mg (6-12 mg/m² pc.) należy podać w ciągu 12 do 24 godzin (najpóźniej 24 godziny) po rozpoczęciu infuzji metotreksatu. Taką samą dawkę powtarza się co 6 godzin w ciągu 72 godzin. Po parenteralnym podaniu kilku dawek leczenie można zmienić na doustne.</p> <p>Jako uzupełnienie podawania folinianu wapnia, integralną część ochronnej terapii folinianem wapnia stanowi podjęcie środków zapewniających szybkie wydalanie metotreksatu (utrzymywanie obfitego tworzenia moczu i alkalizacja moczu). Należy kontrolować czynność nerek przez codzienne pomiary stężenia kreatyniny w surowicy.</p> <p>W ciągu czterdziestu ośmiu godzin od rozpoczęcia infuzji metotreksatu należy wykonać pomiar resztkowego stężenia metotreksatu we krwi. Jeśli resztkowe stężenie metotreksatu jest większe niż 0,5 µmol/l, dawkowanie folinianu wapnia należy dostosować zgodnie z Tab. 41.</p> <p>Terapia skojarzona z 5-fluorouracylem w leczeniu cytotoksycznym</p> <p>Stosowane są różne dawki i schematy dawkowania, ale nie ustalono dawki optymalnej. Jako przykłady podano następujące schematy postępowania stosowane w leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego z przerzutami u dorosłych i osób w podeszłym wieku. Nie ma danych dotyczących stosowania folinianu wapnia w połączeniu z 5-fluorouracylem u dzieci.</p> <p>Schemat dwutygodniowy</p> <p>Folinian wapnia podaje się w dawce 200 mg/m² pc. w dwugodzinnej infuzji dożylniej, następnie 5-fluorouracyl w dawce 400 mg/m² pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) i w dawce 600 mg/m² pc. w 22-godzinnej infuzji przez dwa kolejne dni (w dniu 1. i 2.), co 2 tygodnie.</p> <p>Schemat tygodniowy</p> <p>Folinian wapnia podaje się w dawce 20 mg/m² pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, albo 200 mg/m² pc. do 500 mg/m² pc. w 2-godzinnej infuzji, oraz 5-fluorouracyl w dawce 500 mg/m² pc. (bolus) w trakcie trwania (w środku) lub pod koniec infuzji folinianu wapnia.</p> <p>Schemat miesięczny</p> <p>Folinian wapnia podaje się w dawce 20 mg/m² pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) lub 200 mg/m² pc. do 500 mg/m² pc. w dwugodzinnej infuzji dożylniej i natychmiast podaje się 5-fluorouracyl w dawce 425 mg/m² pc. lub 370 mg/m² pc. (bolus), przez 5 kolejnych dni.</p> <p>Podczas leczenia skojarzonego z 5-fluorouracylem konieczne mogą być modyfikacje dawek 5-fluorouracylu i przerw w dawkowaniu wynikające ze stanu pacjenta, odpowiedzi klinicznej i ograniczającej dawkę toksyczności, zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego dla 5-fluorouracylu. Nie jest wymagane zmniejszenie dawki folinianu.</p> <p>Liczba cykli leczenia zależy od decyzji lekarza.</p>
<p>Droga podania</p>	<p>Wstrzyknięcie domięśniowe lub dożylne.</p>
<p>Mechanizm działania na podstawie ChPL</p>	<p>Folinian wapnia jest solą wapniową kwasu 5-formylo-tetrahydrofoliowego. Jest czynnym metabolitem kwasu folinowego i niezbędnym koenzymem syntezy kwasów nukleinowych podczas terapii cytotoksycznej. Folinian wapnia jest często stosowany w celu zmniejszenia toksyczności i neutralizowania antagonistów kwasu foliowego, takich jak metotreksat.</p> <p>Folinian wapnia i antagoniści kwasu foliowego wykorzystują ten sam przenośnik błonowy i współzawodniczą w transporcie do komórki, stymulując wpływ antagonistów kwasu foliowego. Folinian wapnia chroni także komórki przed działaniem antagonistów kwasu foliowego przez wysycenie puli zredukowanego folianu. Folinian wapnia jest źródłem już zredukowanego H₄ folianu. W ten sposób omija on blokadę wywołaną antagonistami kwasu foliowego i jest wykorzystywany do wytwarzania rozmaitych koenzymów, podobnie jak kwas foliowy.</p>

	<p>Folinian wapnia jest również często stosowany w celu biochemicznego modulowania działania fluoropirymidyny (5-fluorouracyl) i zwiększenia jej działania cytotoksycznego. 5-FU hamuje aktywność syntazy tymidynowej (TS), enzymu uczestniczącego w biosyntezie pirymidyny. Folinian wapnia nasila hamowanie aktywności TS poprzez zwiększenie wewnątrzkomórkowej puli folianu, a tym samym stabilizację kompleksu 5-FU-TS i zwiększenie aktywności.</p> <p>Ponadto, dożylnie podanie folinianu wapnia może być stosowane w celu zapobiegania i leczenia niedoboru folianu, gdy nie można tego dokonać stosując kwas foliowy drogą doustną. Może to mieć miejsce podczas żywienia pozajelitowego i w ciężkich zaburzeniach wchłaniania. Jest on również wskazany w leczeniu niedokrwistości megaloblastycznej na skutek niedoboru kwasu foliowego, gdy podanie doustne nie jest możliwe.</p>
--	---

Tab. 41. Dawkowanie folinianu wapnia w przypadku kiedy resztkowe stężenie metotreksatu jest większe niż 0,5 µmol/l.

Resztkowe stężenie metotreksatu we krwi po 48 godzinach od rozpoczęcia podawania metotreksatu	Dodatkowe dawki folinianu wapnia podawane co 6 godzin w ciągu 48 godzin lub aż do osiągnięcia stężeń metotreksatu mniejszych niż 0,05 µmol/l
≥0,5 µmol/l	15 mg/m ² pc.
≥1,0 µmol/l	100 mg/m ² pc.
≥2,0 µmol/l	200 mg/m ² pc.

4.2.4.1 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny folinianu wapnia.

Tab. 42. Status rejestracyjny folinianu wapnia.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.12.2016 r. Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23648
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Folinian wapnia wskazany jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> w celu zmniejszenia toksyczności i neutralizowania działania antagonistów kwasu foliowego (takich jak metotreksat) w terapii cytotoksycznej oraz w przypadku przedawkowania u dorosłych i dzieci. W przypadku terapii cytotoksycznej procedura ta jest zwykle określana jako „leczenie ochronne folinianem wapnia”; jednocześnie z 5-fluorouracylem w terapii cytotoksycznej.
Status leku sierocego	Brak.
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

4.2.4.2 Przeciwwskazania

- Znana nadwrażliwość na folinian wapnia lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (sodu chlorek, sodu wodorotlenek, kwas solny rozcieńczony, woda do wstrzykiwań);
- Niedokrwistość złośliwa lub inne rodzaje niedokrwistości wywołane niedoborem witaminy B12.

Informacje dotyczące stosowania folinianu wapnia z metotreksatem lub z 5-fluorouracylem w czasie ciąży i karmienia piersią - patrz punkt 4.6 Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz charakterystyki produktów leczniczych zawierających metotreksat i 5-fluorouracyl.

4.2.4.3 Przedawkowanie

Brak doniesień o następstwach podania znacznie większych dawek folinianu wapnia niż zalecane. Zbyt duże dawki folinianu wapnia mogą jednak znosić działanie chemioterapeutyczne antagonistów kwasu foliowego.

W razie przedawkowania folinianu wapnia stosowanego jednocześnie z 5-fluorouracylem należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi przedawkowania 5-fluorouracylu..

4.2.4.4 Działania niepożądane

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, terminologią wg MedDRA oraz częstością. Częstości działań niepożądanych określono 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 ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane, zaobserwowano w obu wskazaniach terapeutycznych zestawiono w Tab. 43.

Tab. 43. Działania niepożądane, mogące wystąpić podczas stosowanie folinianu wapnia (Calcium folinate Sandoz).

Zaburzenia układu immunologicznego	bardzo rzadko: reakcje alergiczne, w tym rzekomoanafilaktyczne i (lub) anafilaktyczne, pokrzywka.
Zaburzenia psychiczne	rzadko: bezsenność, pobudzenie i depresja po podaniu dużych dawek.
Zaburzenia układu nerwowego	rzadko: zwiększenie częstości napadów drgawkowych u chorych na padaczkę.
Zaburzenia żołądka i jelit	rzadko: zaburzenia żołądkowo-jelitowe po podaniu dużych dawek.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	niezbyt często: gorączka (zgłaszana po podaniu folinianu wapnia w roztworze do wstrzykiwań).

Leczenie skojarzone z 5-fluorouracylem

Zasadniczo profil bezpieczeństwa zależy od zastosowanego schematu leczenia 5-fluorouracylem i nasilenia toksycznego działania 5-fluorouracylu.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana: hiperamonemia.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: niewydolność szpiku kostnego (również przypadki zakończone zgonem).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: zapalenie błon śluzowych, w tym zapalenie jamy ustnej i zapalenie czerwieni wargowej. Zgłaszano przypadki zgonów w wyniku zapalenia błon śluzowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej.

Zaburzenia żołądka i jelit

Schemat miesięczny

Bardzo często: wymioty i nudności

Nie występuje nasilenie innych działań toksycznych 5-fluorouracylu (np. neurotoksyczności).

Schemat tygodniowy

Bardzo często: biegunka o dużym nasileniu i odwodnienie wymagające leczenia szpitalnego, a nawet prowadzące do zgonu.

4.2.5 Charakterystyka komparatora - fluorouracyl

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące fluorouracylu. Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Fluorouracil medac (ChPL Fluorouracil medac), stanowiącego podstawę limitu w grupie 1018.

Tab. 44. Charakterystyka fluorouracylu we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Fluorouracil medac).

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Fluorouracil medac, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań. Sprzedawany w następujących opakowaniach: 10 fiolek 10ml: 05909990477821, Rp; 1 fiołka 10ml: 05909990477814, Rp; 1 fiołka 100ml: 05909990478019, Rp; 1 fiołka 20ml: 05909990477913, Rp.
Kod ATC i nazwa grupy	Kod ATC: L01B C02 Grupa farmakoterapeutyczna: Antymetabolity
Substancja czynna	Fluorouracyl.
Wskazanie	Produkt leczniczy Fluorouracil medac jest wskazany w leczeniu wspomagającym i paliatywnym raka piersi i raka okrężnicy, samodzielnie lub w leczeniu skojarzonym.
Dawkowanie	Wybór odpowiedniej dawki i sposobu leczenia zależy od stanu pacjenta, rodzaju guza oraz od tego czy fluorouracyl będzie stosowany sam czy w skojarzeniu z innymi lekami. Leczenie należy rozpoczynać w szpitalu i nie należy przekraczać dobowej dawki wynoszącej 0,8 - 1 g. Dawkowanie należy dostosować do masy ciała pacjenta, chyba że pacjent jest otyły, ma obrzęki lub inne formy nieprawidłowego zatrzymywania płynów, np. wodobrzusze. Wówczas do obliczenia wymaganych dawek należy brać pod uwagę prawidłową masę ciała. Zmniejszenie dawki jest wskazane u pacjentów: 1. z wyniszczeniem; 2. poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem leczenia; 3. z osłabioną czynnością szpiku kostnego;

	<p>4. z zaburzoną czynnością nerek lub wątroby.</p> <p>Dorośli</p> <p>Zalecany plan leczenia dla fluorouracylu podawanego w monoterapii:</p> <p>Leczenie początkowe</p> <p>Lek może być podawany we wlewie lub wstrzyknięciu. Wlew jest zwykle preferowany ze względu na mniejszą toksyczność.</p> <p>Wlew dożylny</p> <p>15 mg/kg masy ciała ale nie więcej niż 1 g na wlew, rozcieńczone w 500 ml 5% glukozy lub 0,9% chlorku sodu i podawane przez 4 godziny. Alternatywnie, dobową dawkę może być podawana przez 30 - 60 minut albo może być podawana jako ciągły wlew przez 24 godziny. Wlew może być powtarzany codziennie, aż do momentu oznak toksyczności lub do momentu, gdy pełna dawka 12 - 15 g zostanie osiągnięta.</p> <p>Wstrzyknięcie dożylnie</p> <p>12 mg/kg masy ciała może być podawane przez 3 dni, a następnie, jeśli nie ma objawów toksyczności można podać 3 następne dawki po 6 mg/kg masy ciała co drugi dzień. Alternatywny sposób dawkowania to 15 mg/kg masy ciała jako pojedyncze wstrzyknięcie dożylnie raz w tygodniu przez cały cykl.</p> <p>Wlew dotętniczny</p> <p>Od 5 do 7,5 mg/kg masy ciała na dobę, może być podawane jako 24-godzinny ciągły wlew dotętniczny.</p> <p>Terapia podtrzymująca</p> <p>Intensywny cykl wstępny może poprzedzać terapię podtrzymującą pod warunkiem, że nie występują żadne znaczące objawy toksyczności. We wszystkich przypadkach przed rozpoczęciem terapii podtrzymującej należy wyeliminować objawy toksyczności.</p> <p>Wstępny cykl fluorouracylem może być powtórzony po 4 do 6 tygodniach od ostatniej dawki lub alternatywnie, leczenie może być kontynuowane we wstrzyknięciach dożylnych 5 - 15 mg/kg masy ciała z tygodniowymi przerwami.</p> <p>Taka sekwencja podań tworzy cykl terapii. Niektórzy pacjenci otrzymywali do 30 g leku, z maksymalną dawką 1 g na dobę. Bardziej aktualną, alternatywną metodą jest dożylnie podawanie 15 mg/kg masy ciała raz w tygodniu podczas całego cyklu. To zapobiega konieczności wprowadzania wstępnego okresu podawania raz na dobę.</p> <p>Połączenie z naświetleniem</p> <p>Naświetlanie w połączeniu z terapią fluorouracylem jest bardzo korzystne w leczeniu niektórych typów metastatycznych zmian w płucach i w zmniejszaniu bólu powodowanego przez nawracające, nieoperacyjne narośle. W tym przypadku należy podawać standardową dawkę fluorouracylu.</p> <p>Dzieci</p> <p>Brak danych dotyczących stosowania fluorouracylu u dzieci.</p> <p>Osoby w podeszłym wieku</p> <p>Fluorouracyl należy podawać u osób w podeszłym wieku z uwzględnieniem tych samych czynników co u innych dorosłych pacjentów.</p>
Droga podania	Produkt Fluorouracil medac może być podawany we wstrzyknięciu dożylnym oraz we wlewie dożylnym lub dotętnicznym. Modyfikacje leczenia w zależności od indywidualnej tolerancji i bezpieczeństwa sunitynibu oraz dawkowanie u szczególnych grup pacjentów zostały przedstawione szczegółowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Fluorouracyl jest analogiem uracylu, składnika kwasu nukleinowego. Lek działa przeciwmetabolicznie. Po przemianie wewnątrz komórki w aktywny deoksynukleotyd, hamuje syntezę DNA, blokując konwersję kwasu deoksyurydylowego do kwasu tymidylowego przez enzym syntetazę tymidylową. Fluorouracyl może również hamować syntezę RNA.

4.2.5.1 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny fluorouracylu.

Tab. 45. Status rejestracyjny fluorouracylu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.02.2000 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.05.2014 Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4778
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Fluorouracil medac jest wskazany w leczeniu wspomagającym i paliatywnym raka piersi i raka okrężnicy, samodzielnie lub w leczeniu skojarzonym.
Status leku sierocego	Brak.
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

4.2.5.2 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań);
- ciężkie osłabienie, zahamowanie czynności szpiku po radioterapii lub stosowanie innych leków przeciwnowotworowych;
- ciąża i okres karmienia piersią;
- niezłośliwe zmiany nowotworowe;
- niedawne lub jednoczesne leczenie brywudyną;
- rozpoznany całkowity niedobór dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (DPD).

Niezgodności farmaceutyczne:

Fluorouracyl wykazuje niezgodności z karboplatyną, cisplatyną, cytarabiną, diazepamem, doksorubicyną, innymi antracyklinami i z metotreksatem. Przygotowane roztwory mają odczyn zasadowy i nie należy ich mieszać z produktami o odczynie kwaśnym.

4.2.5.3 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania fluorouracylu to nudności, wymioty, biegunka, wrzody układu pokarmowego z krwawieniem, zahamowanie czynności szpiku kostnego (w tym trombocytopenia, leukopenia i agranulocytoza). Pacjenci, którzy byli narażeni na przedawkowanie fluorouracylu powinni być monitorowani hematologicznie przez 4 tygodnie. Jeśli występują nieprawidłowości, należy podjąć odpowiednie leczenie.

4.2.5.4 Działania niepożądane

Do najczęstszych objawów niepożądanych należą biegunka i nudności. Leukopenia jest również bardzo częstym objawem niepożądanym i dlatego należy zachowywać środki ostrożności szczegółowo omówione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Działania niepożądane są podzielone na grupy na podstawie częstości występowania wg MedDRA:

- Bardzo często ($\geq 1/10$);
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);
- Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$);
- Bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 46. Zestawienie możliwych działań niepożądanych - fluorouracyl.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	bardzo często: zakażenia; niezbyt często: posocznica.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo często: leukopenia, zahamowanie czynności szpiku, granulocytopenia, trombocytopenia, anemia, pancytopenia; często: gorączka neutropeniczna; rzadko: agranulocytoza.
Zaburzenia układu immunologicznego	bardzo często: immunosupresja; bardzo rzadko: reakcje anafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny.
Zaburzenia endokrynologiczne	rzadko: zwiększenie T4 (tyroksyna), zwiększenie T3 (trójjodotyronina).
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	niezbyt często: nadmierne stężenie kwasu moczowego we krwi.
Zaburzenia psychiczne	rzadko: splątanie.
Zaburzenia układu nerwowego	rzadko: zaburzenia motoryki pozapiramidowej, zaburzenia pracy mózdzku, zaburzenia korowe, oczopląs, bóle głowy, zawroty głowy, objawy przypominające chorobę parkinsona, euforia, zapalenie nerwów wzrokowych, neuropatia obwodowa, leukoencefalopatia, w tym ataksja, ostry zespół mózdkowy, dyzartria, splątanie, dezorientacja, miastenia, afazja, drgawki lub śpiączka; nieznana: encefalopatia hiperamonemiczna.
Zaburzenia oka	często: zapalenie spojówek ; niezbyt często: nadmierne łzawienie, zwężenie dróg łzowych, zmiany w widzeniu, światłowstręt, podwójne widzenie, ograniczone; widzenie, zapalenie powiek, wywinięcie powiek.
Zaburzenia serca	często: bóle w klatce piersiowej, tachykardia, zmiany w obrazie EKG, dławica piersiowa; rzadko: arytmia, zawał mięśnia sercowego, zapalenie mięśnia sercowego, niewydolność serca, kardiomiopatia rozstrzeniowa, wstrząs pochodzenia sercowego; bardzo rzadko: nagłe zatrzymanie krążenia, nagły zgon sercowy; nieznana: zapalenie osierdzia.
Zaburzenia naczyniowe	rzadko: zapalenie naczyń, zespół Raynauda, niedokrwienie mózgo, niedokrwienie jelit, niedokrwienie obwodowe, zakrzepy z zatorami.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	niezbyt często: krwawienie z nosa, duszność, skurcze oskrzeli.
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często: biegunka, nudności, wymioty, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej; niezbyt często: owrzodzenie układu pokarmowego, krwawienia z układu pokarmowego.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	niezbyt często: uszkodzenie komórek wątroby; rzadko: martwica wątroby.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często: łysienie, zespół dłoniowo-podeszwy; niezbyt często: zapalenie skóry, przebarwienia skóry, przebarwienia paznokci, dystrofia paznokci, bóle łożyska paznokcia, zapalenie łożyska paznokcia, oddzielanie się paznokcia od łożyska, wysypka, sucha skóra, pokrzywka, światłoczułość.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często: gorączka, zmęczenie; niezbyt często: zakrzepowe zapalenie żył, zmiany występujące wzdłuż żyły, do której podano produkt, odwodnienie.

4.2.6 Charakterystyka komparatora - oksaliplatyna

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące oksaliplatyny. Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Oxaliplatin Kabi (ChPL Oxaliplatin Kabi), stonowiącej podstawę limitu w grupie 1031.0.

Tab. 47. Charakterystyka oksaliplatyny we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Oxaliplatin Kabi).

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Oxaliplatin Kabi, 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Sprzedawana w następujących opakowaniach: <ul style="list-style-type: none"> • 1 fiol. 10 ml: 05909990798247, Lz; • 1 fiol. 20 ml: 05909990798254, Lz; • 1 fiol. 40 ml: 05909990827381, Lz.
Kod ATC i nazwa grupy	Kod ATC: L01XA03 Grupa farmakoterapeutyczna: pozostałe leki przeciwnowotworowe, związki platyny.
Substancja czynna	Oksaliplatyna.
Wskazanie	Oksaliplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) jest wskazana do stosowania w: <ul style="list-style-type: none"> • leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy III stopnia (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego; • leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami.
Dawkowanie	DO STOSOWANIA WYŁĄCZNIE U DOROSŁYCH Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym wynosi 85 mg/m ² pc. dożylnie, co dwa tygodnie, przez 12 cykli (6 miesięcy). Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami wynosi 85 mg/m ² pc. dożylnie, co dwa tygodnie do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnego poziomu toksyczności. Dawkę należy dostosować w zależności od tolerancji na produkt leczniczy.

	<p>Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed pochodnymi fluoropirymidynowymi, np. 5-fluorouracylem.</p> <p>Oksaliplatyna podawana jest w infuzji dożylniej trwającej od 2 do 6 godzin. Roztwór do infuzji przygotowuje się w 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy, aby otrzymać stężenie pomiędzy 0,2 mg/ml i 0,70 mg/ml; stężenie 0,70 mg/ml jest największym stężeniem w praktyce klinicznej dla dawki oksaliplatyny wynoszącej 85 mg/m² pc.</p>
Droga podania	Dożylna.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Oksaliplatyna jest substancją czynną o działaniu przeciwnowotworowym, należąca do nowej grupy leków, opartych na związkach platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2- diaminocykloheksanem (DACH) oraz grupą szczawianową.</p> <p>Oksaliplatyna jest pojedynczym enancjomerem (SP-4-2)-[(1R,2R)-cykloheksano-1,2-diamino-kN, kN'] [etanedioato (2-)-kO 1 , kO 2] platyny.</p> <p>Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum działania cytotoksycznego <i>in vitro</i> oraz działa przeciwnowotworowo <i>in vivo</i> w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka okrężnicy i odbytu u człowieka. Ponadto, oksaliplatyna wykazuje aktywność <i>in vitro</i> oraz <i>in vivo</i> w różnych modelach opornych na cisplatynę.</p> <p>Zarówno <i>in vitro</i>, jak i <i>in vivo</i> obserwowano synergistyczne działanie cytotoksyczne podczas stosowania produktu leczniczego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem.</p> <p>Badania nad mechanizmem działania oksaliplatyny, mimo że nie jest on w pełni wyjaśniony, wykazały, że uwodnione pochodne powstające w następstwie biotransformacji oksaliplatyny wchodzi w interakcje z DNA, aby utworzyć połączenia krzyżowe, zarówno wewnątrz, jak i pomiędzy łańcuchami DNA powodując przerwanie syntezy DNA, co w efekcie prowadzi do działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.</p>

4.2.6.1 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny oksaliplatyny

Tab. 48. Status rejestracyjny oksaliplatyny.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 16.11.2010 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia 10.02.2014 r. Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17086.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Oksaliplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) jest wskazana do stosowania w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy III stopnia (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego; • leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami.
Status leku sierocego	Brak.
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

4.2.6.2 Przeciwwskazania

Oksaliplatyna jest przeciwwskazana:

- u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na oksaliplatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- podczas karmienia piersią;
- u pacjentów z zahamowaną czynnością szpiku kostnego przed pierwszym cyklem leczenia: liczba neutrofilii $<2 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi $<100 \times 10^9/l$;
- u pacjentów z obwodową neuropatią czuciową wraz z zaburzeniem czynnościowym przed pierwszym cyklem leczenia;
- u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min).

4.2.6.3 Przedawkowanie

Objawy

Nie jest znane antidotum dla oksaliplatyny. W razie wystąpienia przedawkowania można się spodziewać nasilenia działań niepożądanych.

Leczenie

Należy rozpocząć kontrolę parametrów hematologicznych i zastosować leczenie objawowe.

4.2.6.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym (5-FU/FA) były zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych), zaburzenia hematologiczne (neutropenia, małopłytkowość) oraz zaburzenia neurologiczne (ostra i nasilająca się przy podawaniu kolejnych dawek obwodowa neuropatia czuciowa). Ogólnie, działania niepożądane występowały częściej i były bardziej nasilone podczas stosowania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-FU/FA niż podczas stosowania 5-FU/FA w monoterapii.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Dane dotyczące częstości, przedstawione w tabeli poniżej pochodzą z badań klinicznych z udziałem pacjentów z przerzutami oraz pacjentów poddanych leczeniu uzupełniającemu (odpowiednio 416 oraz 1108 pacjentów w grupie otrzymującej oksaliplatynę + 5-FU/FA) oraz z obserwacji zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych została zdefiniowana według następujących zasad: 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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określana na podstawie dostępnych danych) i zestawiona w Tab. 49.

Tab. 49. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych, występujących podczas stosowania oksaliplatyny (Oxaliplatin Kabi).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	bardzo często: zakażenie; często: zapalenie błony śluzowej nosa, zakażenie górnych dróg oddechowych, posocznica z neutropenią*; niezbyt często: posocznica*.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	bardzo często: niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, limfopenia, limfopenia; często: gorączka neutropeniczna; rzadko: małopłytkowość immunologiczna, niedokrwistość hemolityczna; częstość nieznaną: pancytopenia autoimmunologiczna.
Zaburzenia układu immunologicznego*	bardzo często: alergia i (lub) reakcje alergiczne**.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często: brak łaknienia, hipokaliemia, hiperglikemia, hipernatremia; często: odwodnienie, hipokalcemia; niezbyt często: kwasica metaboliczna.
Zaburzenia psychiczne	często: depresja, bezsenność; niezbyt często: nerwowość.
Zaburzenia układu nerwowego*	bardzo często: obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku, ból głowy; często: zawroty głowy, zapalenie nerwów ruchowych, odczyn oponowy; rzadko: dyzartria, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS)** (patrz punkt 4.4 ChPL).
Zaburzenia oka	często: zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia; rzadko: przemijające pogorszenie się ostrości wzroku, zaburzenia pola widzenia, zapalenie nerwu wzrokowego przemijające, utrata wzroku (odwracalna po przerwaniu terapii).
Zaburzenia ucha i błędnika	niezbyt często: ototoksyczność.
Zaburzenia serca	częstość nieznaną: ostry zespół wieńcowy, w tym zawał mięśnia sercowego, skurcz tętnic wieńcowych i dławica piersiowa u pacjentów leczonych oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-FU lub bewacyzumabem.
Zaburzenia naczyniowe	często: krwotok, nagłe zaczerwienienie twarzy, zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bardzo często: Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; często: czkawka, zator płucny; rzadko: śródmiąższowa choroba płuc, niekiedy zakończona zgonem, zwłóknienie płuc**.
Zaburzenia żołądka i jelit*	bardzo często: nudności, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej i (lub) zapalenie błon śluzowych, ból brzucha, zaparcie; często: niestrawność, refluks żołądkowo-przetykowy, krwotok z odbytu, krwotok z przewodu pokarmowego; niezbyt często: niedrożność jelita, zaccopowanie jelit; rzadko: zapalenie okrężnicy wraz z biegunką wywołaną przez <i>Clostridium difficile</i> , zapalenie trzustki; częstość nieznaną: zapalenie przetyku.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często: zaburzenia skóry, łysienie; często: złuszczenie się skóry (np. zespół dłoniowo-podeszwowy, wysypka z rumieniem, wysypka, nadmierne pocenie się, zmiany w obrębie paznokci); częstość nieznaną: alergiczne zapalenie naczyń.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bardzo często: ból pleców; często: ból stawów, ból kości.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	często: bolesne oddawanie moczu, zaburzenia częstości oddawania moczu, krew w moczu.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często: uczucie zmęczenia, gorączka ^{***} , osłabienie, ból, reakcja w miejscu wstrzyknięcia ^{****} .
Badania diagnostyczne	Bardzo często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie poziomu bilirubiny zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie masy ciała (leczenie uzupełniające).
Urazy, zatrucia oraz powikłania po zabiegach	Często: przewracanie się.

*Patrz szczegółowy opis poniżej; ** Patrz punkt 4.4. Charakterystyki Produktu Leczniczego; +w tym zakończone zgonem; ++ bardzo często alergia i (lub) reakcje alergiczne występujące głównie podczas infuzji, czasem zakończone zgonem. Często występujące reakcje alergiczne to: wysypka skórna, zwłaszcza pokrzywka, zapalenie spojówek i zapalenie śluzówki nosa. Często występujące reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne obejmują skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie tętnicze, uczucie bólu w klatce piersiowej i wstrząs anafilaktyczny. Zgłaszano opóźnione reakcje nadwrażliwości po zastosowaniu oksaliplatyny występujące kilka godzin lub nawet kilka dni po infuzji; +++ bardzo często gorączka, dreszcze (drżenia), spowodowane zakażeniem (z neutropenią lub bez) lub prawdopodobnie pochodzą z mechanizmu immunologicznego; ++++ zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym miejscowy ból, zaczerwienienie, obrzęk i zakrzepicę. Wynacznienie może spowodować miejscowy ból i zapalenie, które może być ciężkie i prowadzić do powikłań, w tym martwicy, szczególnie po podawaniu oksaliplatyny do żyły obwodowej.

Szczegółowy opis wybranych działań niepożądanych został uwzględniony w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

4.2.7 Charakterystyka komparatora - irynotekan

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące irynotekanu. Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego CAMPTO (ChPL Campto), stanowiącego podstawę limitu w grupie 1025.0.

Tab. 50. Charakterystyka irynotekanu we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Campto).

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	CAMPTO, 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Sprzedawany w następujących opakowaniach: <ul style="list-style-type: none"> • 20 mg/ml: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 fiolka 15 ml: 05909990645060, Lz; ○ 1 fiolka 2ml: 05909990645176, Lz. • 100 mg/5ml: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 fiolka 5ml: 05909990645183, Lz; ○ 5 fiolek 5ml: 05909990645190, Lz.
Kod ATC i nazwa grupy	Kod ATC: L01X X19 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki cytostatyczne, inhibitory topoizomerazy I.
Substancja czynna	Irynotekan.
Wskazanie	Irynotekan jest stosowany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym stadium raka jelita grubego (okreźnicy i odbytnicy): <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio chemioterapii z powodu zaawansowanej choroby nowotworowej;

	<ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia 5-fluorouracylem. <p>Irynotekan w skojarzeniu z cetuksymabem jest wskazany w leczeniu pacjentów z rozсіяną postacią raka jelita grubego, którego komórki wykazują ekspresję receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem KRAS typu dzikiego (ang. <i>wild-type</i>), którzy nie byli uprzednio leczeni z powodu raka jelita grubego z przerzutami lub po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego z zastosowaniem irynotekanu.</p> <p>Irynotekan w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym oraz bewacyzumabem jest wskazany jako lek pierwszego rzutu w leczeniu pacjentów z rozсіяną postacią raka jelita grubego (okrężnicy lub odbytnicy).</p> <p>Irynotekan w skojarzeniu z kapecytabiną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu jest wskazany jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozсіяną postacią raka jelita grubego.</p>
<p>Dawkowanie</p>	<p>Monoterapia (u pacjentów wcześniej leczonych)</p> <p>Zalecana dawka irynotekanu wynosi 350 mg/m² pc. (powierzchnia ciała) podawana raz na trzy tygodnie, we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 minut.</p> <p>Terapia wielolekowa (u pacjentów wcześniej nieleczonych)</p> <p>Bezpieczeństwo i skuteczność irynotekanu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) zostały określone w następującym schemacie dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • irynotekan z 5-FU/FA w schemacie co dwa tygodnie <p>Zalecana dawka irynotekanu wynosi 180 mg/m² pc. podawana raz na dwa tygodnie we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 minut, po którym podaje się we wlewie dożylnym kwas folinowy i 5-fluorouracyl.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Irynotekan w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i leukoworyną w schemacie podawania co 2 tygodnie. <p>Zalecane jest stosowanie irynotekanu w skojarzeniu z 5-FU i leukoworyną w leczeniu pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy z przerzutami. We wszystkich schematach dawkę leukoworyny należy podać bezpośrednio po podaniu irynotekanu, a 5-FU bezpośrednio po podaniu leukoworyny.</p> <p>Dane dotyczące dawkowania i sposobu podawania irynotekanu jednocześnie z cetuksymabem można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego opracowanej dla cetuksymabu. Zwykle stosuje się taką samą dawkę irynotekanu, jak w ostatnim cyklu poprzedzającego schematu leczenia zawierającego irynotekan. Irynotekan nie może być podawany wcześniej niż 1 godzinę po zakończeniu wlewu cetuksymabu.</p> <p>Dane dotyczące dawkowania i sposobu podawania bewacyzumabu można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego opracowanej dla tego produktu.</p> <p>Dane dotyczące dawkowania i sposobu podawania irynotekanu w skojarzeniu z kapecytabiną można znaleźć w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego kapecytabiny.</p> <p>Modyfikacje dawkowania oraz dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów omówiono w Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Campto).</p>
<p>Droga podania</p>	<p>Dożylna.</p>
<p>Mechanizm działania na podstawie ChPL</p>	<p>Dane doświadczalne</p> <p>Irynotekan jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny. Jest środkiem przeciwnowotworowym, działającym jako swoisty inhibitor topoizomerazy I DNA. Metabolizowany jest w większości tkanek przez karboksyesterazę do SN-38, związku o większej aktywności niż irynotekan w stosunku do oczyszczonej topoizomerazy I i wykazującego silniejsze działanie cytotoksyczne wobec licznych linii komórkowych nowotworów mysich i ludzkich. Hamowanie topoizomerazy I przez irynotekan lub SN38 powoduje powstawanie jednoniciowych odcinków DNA, blokujących widełki replikacyjne DNA i odpowiedzialnych za cytotoksyczne właściwości leku. Działanie cytotoksyczne irynotekanu i SN-38 jest zależne od czasu i swoiste dla fazy S.</p>

	<p><i>In vitro</i>, irynotekan i SN-38 nie są w znaczący sposób rozpoznawane przez glikoproteinę PMDR (odpowiedzialną za oporność wielolekową komórek nowotworowych) i wykazują działanie cytotoksyczne wobec linii komórkowych odpornych na doksorubicynę i winblastynę. Dodatkowo, irynotekan wykazuje szerokie działanie przeciwnowotworowe <i>in vivo</i> przeciwko modelowym guzom mysim (gruczolakorak przewodów trzustkowych P03, gruczolakorak sutka MA16/C, gruczolakoraki jelita grubego C38 i C51) i przeciwko nowotworom ludzkim przeszczepianym zwierzętom (gruczolakorak okrężnicy Co-4, gruczolakorak sutka Mx-1, gruczolakoraki żołądka ST-15 i SC-16). Irynotekan jest również aktywny w przypadku nowotworów wykazujących ekspresję glikoproteiny P^{MDR} (białaczki P388 odporne na winkrystynę i doksorubicynę). Poza działaniem przeciwnowotworowym, najważniejszym działaniem farmakologicznym irynotekanu jest hamowanie acetylocholinoesterazy.</p>
--	---

4.2.7.1 Status rejestracyjny

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny irynotekanu.

Tab. 51. Status rejestracyjny irynotekanu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.02.1998 r. Data przedłużenia pozwolenia: 11.07.2013 r. Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7521-7522.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Irnotekan jest stosowany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym stadium raka jelita grubego (okrężnicy i odbytnicy):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio chemioterapii z powodu zaawansowanej choroby nowotworowej; • w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia 5-fluorouracylem. <p>Irnotekan w skojarzeniu z cetuksymabem jest wskazany w leczeniu pacjentów z rozсіяną postacią raka jelita grubego, którego komórki wykazują ekspresję receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem KRAS typu dzikiego (ang. <i>wild-type</i>), którzy nie byli uprzednio leczeni z powodu raka jelita grubego z przerzutami lub po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego z zastosowaniem irnotekanu.</p> <p>Irnotekan w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym oraz bewacyzumabem jest wskazany jako lek pierwszego rzutu w leczeniu pacjentów z rozсіяną postacią raka jelita grubego (okrężnicy lub odbytnicy).</p> <p>Irnotekan w skojarzeniu z kapecytabiną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu jest wskazany jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozсіяną postacią raka jelita grubego.</p>
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

4.2.7.2 Przeciwwskazania

- Przewlekłe choroby zapalne jelit i (lub) niedrożność jelita grubego;
- Nadwrażliwość na irnotekanu chlorowodorek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (D-sorbitol, kwas mlekowy, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań);

- Karmienie piersią;
- Stężenie bilirubiny w surowicy ponad 3 razy większe od GGN;
- Ciężkie zaburzenie czynności szpiku;
- Stan sprawności wg klasyfikacji WHO >2;
- Jednoczesne stosowanie preparatów dziurawca.

4.2.7.3 Przedawkowanie

Pacjentom z różnymi nowotworami podawano pojedyncze dawki irynotekanu (do 750 mg/m²). Działania niepożądane występujące u tych pacjentów były podobne do zdarzeń odnotowanych przy stosowaniu produktu w zalecanych dawkach i schematach podawania.

Opisano przypadki przedawkowania irynotekanu po podaniu dawek 2 razy większych od zalecanej dawki leczniczej. Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi były ciężka neutropenia i ciężka biegunka. Nie jest znane antidotum. W razie przedawkowania należy zapobiegać odwodnieniu związanemu z biegunką oraz rozpocząć leczenie antybiotykami.

4.2.7.4 Działania niepożądane

Badania kliniczne

Działania niepożądane zebrano z badań prowadzonych w raku okrężnicy i odbytnicy z przerzutami. Poniżej przedstawiono częstość ich występowania. Należy oczekiwać, że działania niepożądane związane ze stosowaniem irynotekanu w innych wskazaniach będą podobne do działań występujących u pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy.

Najczęściej występujące działania niepożądane ($\geq 1/10$) ograniczające dawkę irynotekanu to późna biegunka (występująca później niż 24 godziny po podaniu) oraz zaburzenia krwi, w tym neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość.

Neutropenia jest działaniem toksycznym ograniczającym dawkę irynotekanu. Neutropenia jest odwracalna i nie kumuluje się. Nadir występuje po 8 dniach (mediana), bez względu na to, czy produkt był stosowany w monoterapii, czy w terapii skojarzonej. Bardzo często obserwowano ciężką, przemijającą postać ostrego zespołu cholinergicznego. Główne objawy to wczesna biegunka oraz ból brzucha, pocenie się, zwężenie źrenic i zwiększone ślinienie występujące w trakcie podawania irynotekanu lub w ciągu 24 godzin po jego podaniu. Objawy ustępowały po podaniu atropiny.

Monoterapia

Następujące działania niepożądane, mające możliwy lub prawdopodobny związek z podaniem irynotekanu, pochodzą z badań grupy 765 pacjentów otrzymujących irynotekan w zalecanej dawce 350 mg/m² pc. w monoterapii. W obrębie każdej grupy częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono w kolejności malejącej ciężkości. Częstość występowania została zdefiniowana 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 ($<1/10\ 000$).

Tab. 52. Działania niepożądane zgłaszane po podaniu irynotekanu w monoterapii (350 mg/m² pc. w schemacie co 3 tygodnie).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	często: zakażenie.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo często: neutropenia, niedokrwistość; często: małopłytkowość, gorączka neutropeniczna.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często: zmniejszenie apetytu.
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często: biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha; często: zaparcia.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórne	bardzo często: wysypienie (odwracalne).
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często: zapalenie błony śluzowej, gorączka, astenia.
Badania diagnostyczne	często: zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększona aktywność transaminaz (AlAT i AspAT), zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowe.

Opis wybranych działań niepożądanych (monoterapia)

Ciężka biegunka

Była obserwowana u 20% pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń dotyczących postępowania z biegunką. Z możliwych do oceny cykli, w 14% wystąpiła ciężka biegunka. Czas do wystąpienia (mediana) pierwszego luźnego stolca to 5. dzień po wlewie irynotekanu. **Nudności i wymioty** były ciężkie u około 10% pacjentów leczonych produktami przeciwwymiotnymi.

Zaparcia obserwowano u mniej niż 10% pacjentów.

Neutropenia

Była obserwowana u 78,7% pacjentów i miała ciężki przebieg (liczba neutrofilów wynosiła poniżej 1000 komórek/mm³ w tym w 7,6% liczba neutrofilów wynosiła <500 komórek/mm³. Całkowity powrót do stanu wyjściowego następował zazwyczaj do dnia 22.

Gorączka z ciężką neutropenią

Była zgłaszana u 6,2% pacjentów w 1,7% cykli. Epizody infekcji wystąpiły u około 10,3% pacjentów (2,5% cykli) i były związane z ciężką neutropenią u około 5,3% pacjentów; w 2 przypadkach prowadziły do zgonu.

Niedokrwistość

Była zgłaszana u 58,7% pacjentów (8% z hemoglobina <8 g/dl i 0,9% z hemoglobina <6,5 g/dl).

Małopłytkowość (<100 000 komórek/mm³)

Była obserwowana u 7,4% pacjentów i w 1,8% cykli z 0,9% z liczbą płytek krwi ≤50 000 komórek/mm³ i w 0,2% cykli. Prawie wszyscy pacjenci wrócili do zdrowia do dnia 22.

Ostry zespół cholinergiczny

Ciężki przemijający ostry zespół cholinergiczny obserwowano u 9% pacjentów leczonych w monoterapii.

Astenia

Miała ciężki przebieg u mniej niż 10% pacjentów leczonych w monoterapii. Związek przyczynowo-skutkowy nie został ustalony. Gorączka bez infekcji i bez jednoczesnej ciężkiej neutropenii wystąpiła u 12% pacjentów leczonych w monoterapii.

Badania diagnostyczne

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. Przemijające, łagodne do umiarkowanego zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy obserwowano u 7,3% pacjentów.

Terapia skojarzona

Działania niepożądane wymienione w tym punkcie dotyczą irynotekanu.

Brak dowodu, aby cetuksymab wpływał na profil bezpieczeństwa irynotekanu lub odwrotnie. Przy stosowaniu irynotekanu w skojarzeniu z cetuksymabem dodatkowo opisywane działania niepożądane były działaniami, których należało się spodziewać po cetuksymabie (takie jak wysypka trądzikowa, 88%). W związku z tym, w przypadku skojarzonego stosowania irynotekanu i cetuksymabu, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego cetuksymabu.

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących kapecytabinę w skojarzeniu z irynotekaniem oprócz tych, które obserwowano u pacjentów otrzymujących kapecytabinę w monoterapii lub obserwowane z większą częstością w porównaniu do pacjentów otrzymujących kapecytabinę w monoterapii, obejmują: bardzo częste działania niepożądane wszystkich stopni ciężkości: zakrzepica i (lub) zator; częste działania niepożądane wszystkich stopni ciężkości: reakcje nadwrażliwości, niedokrwienie i (lub) zawał mięśnia sercowego; częste działania niepożądane 3. i 4. stopnia: neutropenia z gorączką. Pełne informacje dotyczące działań niepożądanych kapecytabiny można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego kapecytabiny.

Działania niepożądane 3. i 4. stopnia zgłaszane u pacjentów otrzymujących kapecytabinę w skojarzeniu z irynotekaniem i bewacyzumabem oprócz tych, które obserwowano u pacjentów otrzymujących kapecytabinę w monoterapii lub obserwowane z większą częstością w porównaniu do kapecytabiny w monoterapii, obejmują: częste działania niepożądane 3. i 4. stopnia: neutropenia, zakrzepica i (lub) zator, nadciśnienie tętnicze oraz niedokrwienie i (lub) zawał mięśnia sercowego. Pełne informacje o działaniach niepożądanych kapecytabiny i bewacyzumabu można znaleźć w Charakterystykach Produktów Lecznicznych odpowiednio dla kapecytabiny i bewacyzumabu.

Głównym istotnym zagrożeniem związanym z dodaniem bewacyzumabu do bolusa irynotekan/5FU/FA było nadciśnienie stopnia 3. Dodatkowo obserwowano niewielki wzrost częstości występowania biegunki i leukopenii stopnia 3. lub 4. u pacjentów otrzymujących ten schemat chemioterapii, w porównaniu z samym skojarzeniem irynotekan/5FU/FA w bolusie. Dodatkowe informacje dotyczące działań niepożądanych skojarzenia irynotekanu z bewacyzumabem można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego bewacyzumabu. W badaniach prowadzonych w raku okrężnicy i odbytnicy z przerzutami, irynotekan był podawany w skojarzeniu z 5-FU i FA.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania wykazały, że działania niepożądane z badań klinicznych występujące bardzo często to działania niepożądane stopnia 3. i 4. NCI, mające możliwy lub prawdopodobny związek z podaniem irynotekanu; dotyczyły one zaburzeń krwi

i układu chłonnego, zaburzeń żołądka i jelit, oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej wg klasyfikacji MedDRA.

Następujące działania niepożądane, mające możliwy lub prawdopodobny związek z podaniem irynotekanu, pochodzą z badań grupy 145 pacjentów leczonych irynotekaniem w terapii skojarzonej z 5-FU/FA, w schemacie co 2 tygodnie w zalecanej dawce 180 mg/m² pc.

Tab. 53. Działania niepożądane zgłaszane po podaniu irynotekanu w terapii skojarzonej (180 mg/m² pc. w schemacie co 2 tygodnie).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	często: zakażenie.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo często: małopłytkowość, neutropenia; często: niedokrwistość, gorączka neutropeniczna.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często: zmniejszenie apetytu.
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często: zespół cholinergiczny.
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często: biegunka, wymioty, nudności; często: ból brzucha, zaparcia.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórne	bardzo często: łysienie (odwracalne)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często: zapalenie błony śluzowej, astenia; często: gorączka.
Badania diagnostyczne	bardzo często: zwiększona aktywność aminotransferaz (ALAT i AspaAT), zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej.

Opis wybranych działań niepożądanych (terapia skojarzona)

Ciężka biegunka była obserwowana u 13,1% pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń dotyczących postępowania z biegunką. Z możliwych do oceny cykli, w 3,9% wystąpiła ciężka biegunka. Zaobserwowano mniejszy odsetek wystąpienia ciężkich nudności i wymiotów (u odpowiednio 2,1% i 2,8% pacjentów).

Zaparcia związane z podawaniem irynotekanu i loperamidu obserwowano u 3,4% pacjentów.

Neutropenia była obserwowana u 82,5% pacjentów i miała ciężki przebieg (liczba neutrofilów <500 komórek/mm³) u 9,8% pacjentów. Z możliwych do oceny cykli, w 67,3% liczba neutrofilów wynosiła poniżej 1000 komórek/mm³, w tym w 2,7% liczba neutrofilów wynosiła poniżej 500 komórek/mm³. W ciągu 7-8 dni następował całkowity powrót do stanu wyjściowego.

Gorączka z ciężką neutropenią była zgłaszana u 3,4% pacjentów w 0,9% cykli. Infekcje wystąpiły u około 2% pacjentów (0,5% cykli) i były związane z ciężką neutropenią u około 2,1% pacjentów (0,5% cykli); w 1 przypadku nastąpił zgon.

Niedokrwistość była zgłaszana u 97,2% pacjentów (2,1% z hemoglobina <8 g/dl).

Małopłytkowość (<100 000 komórek/mm³) była obserwowana u 32,6% pacjentów i w 21,8% cykli. Nie obserwowano przypadków ciężkiej małopłytkowości (<50 000 komórek/mm³).

Ostry zespół cholinergiczny - ciężki przemijający ostry zespół cholinergiczny obserwowano u 1,4% pacjentów leczonych terapią skojarzoną.

Astenia miała ciężki przebieg u 6,2% pacjentów leczonych terapią skojarzoną. Związek przyczynowoskutkowy nie został ustalony. Gorączka bez infekcji i bez jednoczesnej ciężkiej neutropenii wystąpiła u 6,2% pacjentów leczonych terapią skojarzoną.

Badania diagnostyczne

U odpowiednio 15%, 11%, 11% i 10% pacjentów obserwowano przemijające zwiększenie stężenia (stopnia 1. i 2.) SGPT, SGOT, fosfatazy zasadowej lub bilirubiny w surowicy krwi przy braku postępujących przerzutów do wątroby. Przemijające zwiększenie stężenia stopnia 3. w surowicy obserwowano odpowiednio u 0%, 0%, 0% i 1%. Nie obserwowano przypadków o 4. stopniu ciężkości. Zwiększenie aktywności amylazy i (lub) lipazy zgłaszano bardzo rzadko. Zgłaszano rzadkie przypadki hipokaliemii i hiponatremii związane z biegunką i wymiotami.

Inne działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych, w których produkt irynotekan był podawany w schemacie tygodniowym oraz monitorowanie po wprowadzeniu produktu do obrotu są przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego (CHPL, Campto).

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) z 2018 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą (FDA 2018):

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienie badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (ang. *complete response*, CR; badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- przeżycie bez progresji choroby (w tym zgonu, ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP; niezbędna randomizacja, preferowane zaślepienie).

EMA wśród typowych pierwszorzędowych punktów końcowych wymienia OS, PFS, DFS i EFS (przeżycie wolne od zdarzeń, ang. *event-free survival*). Jeśli PFS/DFS stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy - OS powinno stanowić drugorzędowy PK i odwrotnie. Wybrane wyniki raportowane przez pacjentów (PRO), tj. stopień kontroli objawów, również mogą stanowić klinicznie istotne pierwszorzędowe punkty końcowe, pod warunkiem zapewnienia wysokiej jakości danych (EMA 2019).

Najpowszechniej stosowanym punktem końcowym badań III fazy jest OS, który uchodzi za klinicznie istotny i obiektywnie mierzalny PK. Wymaga on jednak bardzo długiego okresu obserwacji po progresji choroby, co przekłada się również na zwiększenie kosztów badania. Z tego względu zasadne wydaje się być zastosowanie zwalidowanego, zastępczego dla OS punktu końcowego, którego pomiar skróci znacząco czas trwania RCT, a co za tym idzie zredukuje poniesione koszty. Nie istnieje jednak powszechnie przyjęta definicja zwalidowanego, zastępczego punktu końcowego dla OS. Z tego powodu w literaturze rozważane są różne możliwości m.in. PFS czy TTP (Tang 2007).

Na podstawie danych dla 23 527 pacjentów (62 badania) z mCRC w większości leczonych w ramach I linii terapii, wykazano wysoką korelację pomiędzy medianą OS i medianą PFS ($r=0,89$ [95% CI: 0,83; 0,93]) oraz medianą PFS-TTP i medianą OS ($r=0,87$ [95% CI: 0,82; 0,91]), przy czym współczynnik korelacji R^2 wyniósł odpowiednio 0,59 i 0,48 (Chirilia 2012). Obszerna analiza na podstawie 39 badań RCTs obejmujących 87 grup leczenia stosowanych w I linii mCRC wykazała stosunkowo wysoką korelację pomiędzy Δ PFS i Δ TTP oraz Δ OS - współczynnik korelacji rang Spearmana wyniósł odpowiednio 0,74 [95% CI: 0,47; 0,88] i 0,52 [95% CI: 0,004; 0,81]. Wyniki analizy regresji liniowej wskazują, że redukcja ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu (PFS) na poziomie 10% odpowiada $5,4\% \pm 1\%$ redukcji ryzyka zgonu (OS) (Tang 2007). Analiza 22 badań przeprowadzonych u 16 762 chorych poddanych I linii leczenia mCRC wykazała również pozytywną korelację PFS i OS - współczynnik R^2 wyniósł od 0,45 do 0,69 (Shi 2015). Na podstawie danych z 13 badań (4 352 pacjentów), w których oceniano skuteczność chemioterapii w I linii leczenia raka jelita grubego, oszacowano współczynnik korelacji rang pomiędzy PFS i OS, który wynosił 0,82 [95% CI: 0,82; 0,83]. Z kolei, współczynnik korelacji pomiędzy efektami leczenia a PFS i OS znajdował się w zakresie od 0,99 [95% CI: 0,94; 1,04] do 0,74 [95% CI: 0,44; 1,04] (po wykluczeniu 1 badania, które miało największy wpływ na wyniki). HR na poziomie $\leq 0,77$ dla PFS, wskazuje na korzyści w zakresie OS. Na podstawie przeprowadzonej analizy uznano, że PFS stanowi akceptowalny punkt zastępczy dla OS (Buyse 2007). Na podstawie odnalezionych badań **można uznać wysoką korelację wyników PFS z OS** -redukcja ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu z wysokim prawdopodobieństwem wskazuje na redukcję ryzyka wystąpienia zgonu. Akceptowalny zastępczy punkt końcowy dla OS może stanowić **również TTP**.

Na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (ang. *randomized controlled trial*, RCT) oraz zgodnie z wytycznymi EMA, FDA i AOTMiT, a także uwzględniając specyfikę i charakter choroby, wybrano następujące klinicznie istotne:

- pierwszorzędowe punkty końcowe:
 - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS);
 - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS);
- drugorzędowy punkt końcowy – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *Overall Response Rate*, ORR; tj. całkowita lub częściowa);
- dodatkowe punkty końcowe: czas trwania odpowiedzi na leczenie i czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, odsetki różnych typów odpowiedzi na leczenie oraz odsetek chorych z odpowiedzią ≥ 24 mies.;
- wyniki zgłaszane przez pacjenta (ang. *patient reported outcomes*, PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy RCT. Rozpatrywano następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane (łącznie i poszczególne ZN);
- zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (łącznie i poszczególne ZN);
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- zdarzenia niepożądane zakończone zgonem;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (łącznie i poszczególne ZN);
- zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem (łącznie i poszczególne ZN);
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (tj. związane z układem immunologicznym i reakcje związane z infuzją);
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania stopnia ≥ 3 .

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną) i opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu oraz badania pozwalające na ocenę efektywności praktycznej tej interwencji (bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, w tym również bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej) w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami.

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (Keytruda®, MSD) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 54. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(s).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z rakiem jelita grubego z przerzutami z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania
Interwencja (I)	Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii
Komparator (C)	Opieka standardowa, w której skład wchodzi chemioterapia +/- lek z programu lekowego:* <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab • FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab • FOLFIRI + bewacyzumab*
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>, PFS); • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS); • ogólna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa); • czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>, DOR); • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response</i>, TTR); • odsetki różnych typów odpowiedzi na leczenie; • odsetek chorych z odpowiedzią ≥ 24 mies.; • wyniki zgłaszane przez pacjenta (ang. <i>patient reported outcomes</i>, PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane (łącznie i poszczególne ZN); • zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 (łącznie i poszczególne ZN); • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • zdarzenia niepożądane zakończone zgonem; • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (łącznie i poszczególne ZN); • zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 związane z leczeniem (łącznie i poszczególne ZN); • zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (tj. związane z układem immunologicznym i reakcje związane z infuzją); • zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania stopnia ≥ 3.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • efektywność kliniczna – badania randomizowane z grupą kontrolną; • opracowania wtórne – przeglądy systematyczne i raporty HTA;

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none">• efektywność praktyczna – brak ograniczenia ze względu na typ badań.

* leki rozpatrywane łącznie jako opieka standardowa; FOLFIRI - folinian wapniowy (leukoworyna) + fluorouracyl + irynotekan (ang. *FOL=leucovorin calcium, F=fluorouracil, IRI=irinotecan*); FOLFOX - folinian wapniowy (leukoworyna) + fluorouracyl + oksaliptyna (ang. *FOL=leucovorin calcium, F=fluorouracil, OX=oxaliptin*).

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

--	--	--

7.2 Refundowane technologie medyczne

Tab. 55. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne bezpłatnie w ramach programu lekowego.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
1133.0, Aflibercept							
Aflibercept	Eylea, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.a 0,1 ml	03837000137095	2808,00	2948,40	2948,40	<1>B.70.; <2>B.120.
1164.0, Leki p-nowotworowe - aflibercept							
Aflibercept	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05909991039400	1395,14	1464,90	1464,90	B.4.
	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 8 ml	05909991039462	2790,29	2929,80	2929,80	B.4.
1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab							
Bewacyzumab	Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05901797710989	1900,80	1995,84	1995,84	<1>B.4.; <2>B.50.; <3>B.116.
	Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05901797710972	475,20	498,96	498,96	<1>B.4.; <2>B.50.; <3>B.116.; <4>B.120.
1057.0, Cetuximab							
Cetuximabum	Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990035946	3828,60	4020,03	4020,03	<1>B.4.; <2>B.52.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Erbix, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990035922	765,72	804,01	804,01	<1>B.4.; <2>B.52.
1096.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - panitumumab							
Panitumumabum	Vectibix, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990646555	5184,00	5443,20	5443,20	B.4.
	Vectibix, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990646531	1296,00	1360,80	1360,80	B.4.
1196.0, Trifluridyna, tipiracil							
Trifluridinum + Tipiracilum	Lonsurf, tabl. powl., 15+6,14 mg	20 szt.	05901571320618	2290,66	2405,19	2405,19	B.4.
	Lonsurf, tabl. powl., 15+6,14 mg	60 szt.	05901571320625	6871,96	7215,56	7215,56	B.4.
	Lonsurf, tabl. powl., 20+8,19 mg	20 szt.	05901571320632	3054,21	3206,92	3206,92	B.4.
	Lonsurf, tabl. powl., 20+8,19 mg	60 szt.	05901571320649	9162,61	9620,74	9620,74	B.4.

Tab. 56. Leki, dostępne bezpłatnie, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym - składowe schematów FOLFOX i FOLFIRI.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego							
Acidum levofolicum	Levofolic, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990648818	56,16	58,97	58,97	C.0.01.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Acidum levofolinicum	Levofolic, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 9 ml	05909990648825	126,36	132,68	132,68	C.0.01.
Calcii folinas	Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 10 ml	05907626707564	20,52	21,55	21,55	C.0.02.
Calcii folinas	Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 100 ml	05907626707601	162,00	170,10	170,10	C.0.02.
Calcii folinas	Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 20 ml	05907626707571	35,64	37,42	37,42	C.0.02.
Calcii folinas	Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 35 ml	05907626707588	62,37	65,49	65,49	C.0.02.
Calcii folinas	Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05907626707540	10,26	10,77	10,77	C.0.02.
Calcii folinas	Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 50 ml	05907626707595	81,00	85,05	85,05	C.0.02.
Calcii folinas	Calciumfolinat-Ebewe, kaps. twarde, 15 mg	20 szt.	05909990356713	21,60	22,68	22,68	C.0.02.
1018.0, Fluorouracilum							
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990450633	14,57	15,30	15,20	C.26.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Fluorouracilum	5-Fluorouracil-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 500 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990336258	72,36	75,98	75,98	C.26.
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990774784	6,05	6,35	6,35	C.26.
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990774807	60,48	63,50	63,50	C.26.
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990774791	12,10	12,71	12,71	C.26.
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990477814	7,45	7,82	7,60	C.26.
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990478019	72,36	75,98	75,98	C.26.
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990477913	14,36	15,08	15,08	C.26.
1025.0, Irinotecanum							
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990645060	1061,62	1114,70	1114,70	C.35.
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990645176	161,59	169,67	169,67	C.35.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990645183	419,75	440,74	440,74	C.35.
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05055565731345	162,00	170,10	170,10	C.35.
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05055565731321	21,60	22,68	22,68	C.35.
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05055565731352	270,00	283,50	283,50	C.35.
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	54,00	56,70	56,70	C.35.
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990796946	138,24	145,15	145,15	C.35.
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990726943	20,43	21,45	21,45	C.35.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Irinotecanum hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990796953	216,00	226,80	226,80	C.35.
Irinotecanum hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990726950	44,82	47,06	47,06	C.35.
1031.0, Oxaliplatinum							
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990798247	30,78	32,32	32,32	C.46.
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990798254	61,56	64,64	64,64	C.46.
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990827381	123,12	129,28	129,28	C.46.
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990796151	31,86	33,45	32,32	C.46.
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990796168	63,72	66,91	64,64	C.46.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	05909990827206	127,44	133,81	129,28	C.46.

Tab. 57. Leki, dostępne bezpłatnie, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
1006.0, Capecitabinum							
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	05055565707531	74,52	78,25	68,04	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.
	Capecitabine Accord, tabl. powl., 300 mg	60 szt.	05055565709153	149,04	156,49	136,08	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.
	Capecitabine Accord, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05055565707548	432,00	453,60	453,60	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.
	Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 150 mg	60 szt.	05909991004736	75,49	79,26	68,04	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.
	Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05909991004699	503,28	528,44	453,60	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Ecansya, tabl. powl., 150 mg	60 tabl.	05909991011079	113,40	119,07	68,04	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.
	Ecansya, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	05909991011239	756,00	793,80	453,60	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.
	Xeloda, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05909990893515	585,36	614,63	453,60	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.
1005.0, Carboplatinum							
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	257,04	269,89	269,89	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	39,96	41,96	41,96	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	102,06	107,16	107,16	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,16	19,16	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	170,64	179,17	179,17	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	24,62	25,85	25,85	C.6.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990450022	45,90	48,20	48,20	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	139,32	146,29	146,29	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	186,84	196,18	196,18	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	36,72	38,56	38,56	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	104,76	110,00	110,00	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	12,74	13,38	13,38	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	131,76	138,35	138,35	C.6.
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	41,90	44,00	44,00	C.6.
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	102,06	107,16	107,16	C.6.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	24,84	26,08	26,08	C.6.
1008.0, Cisplatinum							
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	71,28	74,84	74,84	C.11.
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	9,03	9,48	9,48	C.11.
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	42,12	44,23	44,23	C.11.
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	6,26	6,57	6,57	C.11.
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	62,64	65,77	65,77	C.11.
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	31,32	32,89	32,89	C.11.
1010.1, Cyclophosphamidum inj.							
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	54,96	57,71	57,71	C.13.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	14,58	15,31	11,54	C.13.
1010.2, Cyclophosphamidum p.o.							
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	72,52	76,15	76,15	C.13.
1012.0, Dacarbazinum							
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	151,20	158,76	158,76	C.16.
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	151,20	158,76	158,76	C.16.
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	302,40	317,52	317,52	C.16.
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	75,60	79,38	79,38	C.16.
1014.1, Doxorubicinum							
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	36,72	38,56	38,56	C.20.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	8,64	9,07	9,07	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	82,08	86,18	86,18	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	164,16	172,37	172,37	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	41,04	43,09	43,09	C.20.
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	61,56	64,64	64,64	C.20.
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	10,93	11,48	11,48	C.20.
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	30,24	31,75	31,75	C.20.
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	120,96	127,01	127,01	C.20.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	6,70	7,04	7,04	C.20.
1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum							
Doxorubicinum	Myocet / Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor)	05909990213559	3580,20	3759,21	3759,21	<1>C.21.a.; <2>C.21.b.
1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum							
Doxorubicinum	Caelyx / Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1462,86	1536,00	1536,00	C.22.
1016.0, Etoposidum							
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	20,52	21,55	21,55	C.24.
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	41,04	43,09	43,09	C.24.
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	82,08	86,18	86,18	C.24.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	12,31	12,93	12,93	C.24.
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	30,13	31,64	31,64	C.24.
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	60,37	63,39	63,39	C.24.
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	11,88	12,47	12,47	C.24.
1023.0, Ifosfamidum							
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	120,42	126,44	126,44	C.31.
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	217,62	228,50	228,50	C.31.
1026.1, analogi somatostatyny - lanreotyd							
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp. - strz.po 0,5 ml	05909991094614	4447,02	4669,37	4669,37	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp. - strz.po 0,5 ml	05909991094416	2676,67	2810,50	2810,50	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp. - strz.po 0,5 ml	05909991094515	3557,83	3735,72	3735,72	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.
1026.0, analogi somatostatyny							
Octreotidum	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416461	560,76	588,80	588,80	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.
	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416485	1121,53	1177,61	1177,59	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.
	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416508	1682,28	1766,39	1766,39	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.
	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042913	43,20	45,36	29,44	C.45.a.
	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042715	32,40	34,02	14,72	C.45.a.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp. -strz. z rozp. 2 ml	05909990459711	777,60	816,48	588,80	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp. -strz. z rozp. 2 ml	05909990459612	2678,40	2812,32	1177,59	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp. -strz. z rozp. 2 ml	05909990459513	4017,60	4218,48	1766,39	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.
1041.0, Vincristinum							
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	24,84	26,08	26,08	C.61.
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	124,20	130,41	130,41	C.61.
1042.1, Vinorelbinum inj							
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 1 ml	05909990173617	486,86	511,20	226,80	C.63.
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 5 ml	05909990173624	2434,32	2556,04	1134,00	C.63.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	216,00	226,80	226,80	C.63.
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1080,00	1134,00	1134,00	C.63.
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	32,40	34,02	22,68	C.63.
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	162,00	170,10	113,40	C.63.
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	21,60	22,68	22,68	C.63.
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	108,00	113,40	113,40	C.63.
1042.2, Vinorelbinum p.o.							
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909990945016	174,59	183,32	136,08	C.63.
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909990945115	261,88	274,97	204,12	C.63.
	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	129,60	136,08	136,08	C.63.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	194,40	204,12	204,12	C.63.
	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	518,40	544,32	544,32	C.63.
1080.0, Temozolomidum							
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 100 mg	5 szt.	05909990672172	453,60	476,28	236,25	C.64.
	Temodal, kaps. twarde, 140 mg	5 szt.	05909990672219	635,04	666,79	330,75	C.64.
	Temodal, kaps. twarde, 180 mg	5 szt.	05909990672233	816,48	857,30	425,25	C.64.
	Temodal, kaps. twarde, 20 mg	5 szt.	05909990672158	90,72	95,26	47,25	C.64.
	Temodal, kaps. twarde, 250 mg	5 szt.	05909990672196	1134,00	1190,70	590,63	C.64.
	Temodal, kaps. twarde, 5 mg	5 szt.	05909990716999	22,68	23,81	11,81	C.64.
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 100 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719350	216,00	226,80	226,80	C.64.
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 140 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719367	324,00	340,20	330,75	C.64.
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 180 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719374	432,00	453,60	425,25	C.64.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 20 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719343	43,20	45,36	45,36	C.64.
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 250 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719381	594,00	623,70	590,63	C.64.
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719336	10,80	11,34	11,34	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 100 mg	5 szt.	05909991438449	225,00	236,25	236,25	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 140 mg	5 szt.	05909991438456	315,00	330,75	330,75	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 180 mg	5 szt.	05909991438463	405,00	425,25	425,25	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 20 mg	5 szt.	05909991438432	45,00	47,25	47,25	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 250 mg	5 szt.	05909991438470	562,50	590,63	590,63	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 5 mg	5 szt.	05909991438401	11,25	11,81	11,81	C.64.
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 100 mg	5 szt.	05909991288006	183,60	192,78	192,78	C.64.
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 140 mg	5 szt.	05909991288037	257,04	269,89	269,89	C.64.
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 180 mg	5 szt.	05909991288068	330,48	347,00	347,00	C.64.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami
- analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 20 mg	5 szt.	05909991287979	36,72	38,56	38,56	C.64.
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 250 mg	5 szt.	05909991288099	459,00	481,95	481,95	C.64.
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 5 mg	5 szt.	05909991287948	9,18	9,64	9,64	C.64.

Spis rysunków

Rys. 1. Główne etapy rozwoju raka okrężnicy (ME 2020).	20
Rys. 2. Odsetki 5-letnich przeżyć dla raka jelita grubego z uwzględnieniem stadium nowotworu (USA; lata 2011-2017; NIH).....	21
Rys. 3. Odsetki 5-letnich przeżyć u chorych na CRC - program SEER (NIH).	23
Rys. 4. Standaryzowana względem wieku częstość występowania CRC na świecie w 2020r. (GLOBOCAN 2020).....	24
Rys. 5. Wiek chorych w momencie diagnozy na raka jelita grubego - procentowy udział poszczególnych grup wiekowych (NIH).	25
Rys. 6. Standaryzowana względem wieku umieralność na CRC w 2020r. (GLOBOCAN 2020).	26
Rys. 7. Wiek chorych w momencie śmierci na raka jelita grubego - procentowy udział poszczególnych grup wiekowych (NIH).	26
Rys. 8. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka jelita grubego (C18-C20) w latach 1999-2018 w Polsce (w oparciu o dane liczbowe z KRN).	27
Rys. 9. Liczba zachorowań na raka jelita grubego (C18-C20) w latach 1999-2018 (KRN raporty) oraz przewidywana liczba zachorowań w latach 2019-2025 w Polsce (ekstrapolacja*).....	40
Rys. 10. Schematy leczenia - FOLFOX i FOLFIRI.	70

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	10
Tab. 2. Zespoły polipowatości uwarunkowane generycznie (Szczeklik 2019).	13
Tab. 3. Klasyfikacja TNM raka jelita grubego edycja 8, 2017 (okrężnicy lub odbytnicy; NCCN 2021 v3 colon).	16
Tab. 4. Badania molekularne w nowotworach jelita grubego, wykonane w Polsce w 2019 r. (ezdrowie.gov.pl).	18
Tab. 5. Najczęstsze objawy raka jelita grubego (Stec 2019).	19
Tab. 6. Odsetki 5-letnich przeżyć, chorych na CRC w zależności od stadium rozwoju nowotworu i wieku w momencie diagnozy (USA; 2011-2017; NIH).	21
Tab. 7. Uproszczona ocena stopnia zaawansowania raków odbytnicy i okrężnicy oraz odsetki 5-letnich przeżyć (Szczeklik 2019).	22
Tab. 8. Odsetki przeżyć 5-letnich chorych na raka okrężnicy i odbytnicy (PTOK 2015).	22
Tab. 9. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka jelita grubego (C18, C19, C20) w Polsce w populacji mężczyzn (KRN raporty).	28
Tab. 10. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka jelita grubego (C18, C19, C20) w Polsce w populacji kobiet (KRN raporty).	29
Tab. 11. Zachorowania i zgony na raka jelita grubego w Polsce w latach 1999-2018 (KRN Raporty).	30
Tab. 12. Obciążenie rakiem jelita grubego w Polsce (dane na 2019 r.) (IHME 2019).	30
Tab. 13. Przegląd interwencji zalecanych w I linii leczenia raka jelita grubego z przerzutami wg wytycznych praktyki klinicznej.	34
Tab. 14. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących zastosowania pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu.	39
Tab. 15. Liczebności populacji docelowej.	41
Tab. 16. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.	41
Tab. 17. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Keytruda).	42
Tab. 18. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	45
Tab. 19. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem*.	49
Tab. 20. Wnioskowany sposób finansowania.	54
Tab. 21. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	54
.....	56
.....	56
Tab. 24. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące pembrolizumabu w leczeniu raka jelita grubego (AOTMiT BIP).	58
Tab. 25. Rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami.	64
Tab. 26. Możliwość zastosowania podanej terapii w przypadku obecności wybranych zaburzeń zgodnie z aktualnie finansowanym programem lekowym (Obwieszczenie MZ).	69

Tab. 27. Schematy dawkowania FOLFOX* i FOLFIRI.....	70
Tab. 28. Charakterystyka cetuksymabu we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Erbitux).	71
Tab. 29. Status rejestracyjny cetuksymabu.....	72
Tab. 30. Zestawienie działań niepożądanych, mogących wystąpić po zażyciu cetuksymabu.	74
Tab. 31. Charakterystyka panitumumabu we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Vectibix). ..	75
Tab. 32. Dawkowanie panitumumabu w przypadku wystąpienia poważnych reakcji skórnych (≥stopień 3).....	76
Tab. 33. Status rejestracyjny panitumumabu.	77
Tab. 34. Działania niepożądane, mogące wystąpić podczas stosowania panitumumabu. ...	78
Tab. 35. Charakterystyka bewacyzumabu we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Alymsys)...	81
Tab. 36. Status rejestracyjny bewacyzumabu.	83
Tab. 37. Działania niepożądane według częstości występowania, dotyczące stosowania bewacyzumabu.	86
Tab. 38. Ciężkie działania niepożądane według częstości występowania.	87
Tab. 39. Zdarzenia niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu.	97
Tab. 40. Charakterystyka folinianu wapnia we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Calcium folinate Sandoz).....	98
Tab. 41. Dawkowanie folinianu wapnia w przypadku kiedy resztkowe stężenie metotreksatu jest większe niż 0,5 μmol/l.	100
Tab. 42. Status rejestracyjny folinianu wapnia.....	100
Tab. 43. Działania niepożądane, mogące wystąpić podczas stosowanie folinianu wapnia (Calcium folinate Sandoz).	101
Tab. 44. Charakterystyka fluorouracylu we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Fluorouracil medac).	102
Tab. 45. Status rejestracyjny fluorouracylu.	104
Tab. 46. Zestawienie możliwych działań niepożądanych - fluorouracyl.	105
Tab. 47. Charakterystyka oksaliplatyny we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Oxaliplatin Kabi).	106
Tab. 48. Status rejestracyjny oksaliplatyny.	107
Tab. 49. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych, występujących podczas stosowania oksaliplatyny (Oxaliplatin Kabi).	109
Tab. 50. Charakterystyka irynotekanu we wnioskowanym wskazaniu (ChPL Campto).	110
Tab. 51. Status rejestracyjny irynotekanu.	112
Tab. 52. Działania niepożądane zgłaszane po podaniu irynotekanu w monoterapii (350 mg/m ² pc. w schemacie co 3 tygodnie).	114
Tab. 53. Działania niepożądane zgłaszane po podaniu irynotekanu w terapii skojarzonej (180 mg/m ² pc. w schemacie co 2 tygodnie).	116
Tab. 54. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(s).....	121
Tab. 55. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne bezpłatnie w ramach programu lekowego.	126

Tab. 56. Leki, dostępne bezpłatnie, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym - składowe schematów FOLFOX i FOLFIRI. 127

Tab. 57. Leki, dostępne bezpłatnie, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. 132

Bibliografia

- AHS 2021 CancerCare Alberta. *Metastatic Colorectal Cancer. Clinical Practise Guideline 2021* <https://albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi003-colorectal-metastatic.pdf> [dostęp: 13.01.2022 r.].
- Analiza kliniczna ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami. Analiza kliniczna, Warszawa, 2022.
- Analiza wpływu na budżet ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami. Analiza wpływu na budżet, Warszawa, 2022.
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AOTMiT BIP Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 26.11.2021 r.].
- AWMSG 2021 All Wales Medicines Strategy Group. Medicines appraisals - pembrolizumab (Keytruda®) <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/pembrolizumab-keytruda10/> [dostęp: 25.10.2021 r.].
- Battaglin 2018 Battaglin F, Naseem M, Lenz H-J, Salem ME. Microsatellite instability in colorectal cancer: overview of its clinical significance and novel perspectives. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2018 Nov;16(11):735-745.
- Buyse 2007 Buyse M, Burzykowski T, Carroll K, Michiels S, Sargent DJ, Miller LL, Elfring GL, Pignon JP, Piedbois P. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 20;25(33):5218-24. doi: 10.1200/JCO.2007.11.8836. PMID: 18024867.
- CADTH 2021 Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health. Reimbursement Reviews. Pembrolizumab <https://www.cadth.ca/pembrolizumab> [dostęp: 25.10.2021 r.].
- CEAR The Global Health Cost Effectiveness Analysis Registry. <http://ghcearegistry.org/orchard/the-daly> [dostęp: 29.10.2021 r.].
- Chirila 2012 Chirila C, Odom D, Devercelli G, Khan S, Sherif BN, Kaye JA, Molnár I, Sherrill B. Meta-analysis of the association between progression-free survival and overall survival in metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2012 May;27(5):623-34. doi: 10.1007/s00384-011-1349-7. Epub 2011 Nov 12. PMID: 22076612.
- ChPL Alymsys Charakterystyka Produktu Leczniczego Alymsys. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alymsys-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 24.10.2021 r.].
- ChPL Calcium folinate Sandoz Charakterystyka Produktu Leczniczego Calcium folinate Sandoz. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/35593/characteristic> [dostęp: 24.10.2021 r.].
- ChPL Campto Charakterystyka Produktu Leczniczego Campto. https://www.pfizerpro.com.pl/sites/default/files/campto_lld_approved_29_09.2020.pdf [dostęp: 24.10.2021 r.].
- ChPL Erbitux Charakterystyka Produktu Leczniczego Erbitux. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 24.10.2021 r.].
- ChPL Fluorouracil medac Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluorouracil medac. <https://www.medac.pl/uploads/f2cfeb4af31a8636faae8dd328459137b25fe35a.pdf> [dostęp: 24.10.2021 r.].

ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 13.01.2022 r.]
ChPL Oxaliplatin Kabi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxaliplatin Kabi. https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/23134/characteristic [dostęp: 24.10.2021 r.]
ChPL Vectibix	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vectibix. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vectibix-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 24.10.2021 r.]
EMA 2019	European Medicines Agency. <i>Guideline on the clinical evaluation of anticancer medical products</i> 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf [dostęp: 05.11.2021 r.]
ezdrowie.gov.pl	Zdrowe dane. Zestawienie dotyczące badań molekularnych w nowotworach jelita grubego, płuca, jajnika i czerniaku 2020. https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/zestawienie-dotyczace-badan-molekularnych-w-nowotworach
FDA 2018	Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry 2018. https://www.fda.gov/media/71195/download [dostęp 5.11.2021r.]
G-BA 2021	Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, Erstlinie). https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/675/#dossier [dostęp: 25.10.2021 r.]
GLOBOCAN	Globocan 2020. Colorectal cancer. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf [dostęp: 08.11.2021 r.]
GLOBOCAN 2020	GLOBOCAN. Graphic 2020. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=41&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=0&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D [dostęp: 8.11.2021 r.]
GVD 2020	KEYTRUDA® (pembrolizumab) for the first-line treatment of MSI-H/dMMR mCRC in Adults. Global Value Dossier. Version 1.0. 17.12.2020 r.
HAS 2021	Haute Autorité de Santé. Pembrolizumab (Keytruda®). https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19147_KEYTRUDA_PIC_EI_AvisDef_CT19147.pdf [dostęp: 25.10.2021 r.]
IHME 2019	Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease. https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/ [dostęp 02.11.2021 r.]
IQWiG 2021a	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab. https://www.iqwig.de/projekte/a21-36.html [dostęp: 25.10.2021 r.]
IQWiG 2021b	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab. https://www.iqwig.de/projekte/a21-105.html [dostęp: 25.10.2021 r.]
Jastrzębski Onkonet	Jastrzębski T. Rak odbytnicy - opracowanie dla lekarzy. Onkonet.pl. https://www.onkonet.pl/dL_npp_rakodbytnicy.php [dostęp: 01.12.2021 r.]

Kirchhoff 2010	Kirchhoff P., Clavien P., Hahnloser D. <i>Complications in colorectal surgery: risk factors and preventive strategies</i> Patient Safety in Surgery 2010; 4:5.
Kołos 2016	Kołos M, Nasierowska-Guttmejer A, Wasążnik-Jędras A. The pathomorphologist's role in the era of personalised therapy regarding the case of colorectal tumours. <i>NOWOTWORY Journal of Oncology</i> 2016; 66: 386-395.
Komunikaty URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty bezpieczeństwa. http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0 [dostęp: 08.12.2021 r.]
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów. Jelito grube. http://onkologia.org.pl/jelito-grube/ [dostęp 15.10.2021 r.]
KRN 2	Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory jelita grubego. http://onkologia.org.pl/nowotwory-jelita-grubego/ [dostęp 15.10.2021 r.]
KRN 2013	Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory złośliwe jelita grubego (C18-21). http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-jelita-grubego-c18-21 [dostęp 15.10.2021 r.]
KRN raporty	Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna, Olasek Paweł. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy. http://onkologia.org.pl/raporty/ [dostęp: 14.10.2021 r.]
Kulbacka 2008	Kulbacka J., Saczko J., Chwiłkowska A. <i>Rak jelita grubego - charakterystyka i oporność na leczenie</i> <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> 2008; 4: 135-140.
ME 2020	Medical Encyclopedia. Colorectal cancer. https://medlineplus.gov/ency/article/000262.htm [dostęp 02.11.2021 r.]
MPZ 2021	Minister Zdrowia. Mapa potrzeb zdrowotnych na okres od 1 stycznia 2022 r. do 31 grudnia 2026 r. Warszawa, sierpień 2021. . http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2021/69/akt.pdf
NCCN 2021 v2 rectal	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Rectal cancer. Version 2.2021. http://www.nccn.org [dostęp: 13.01.2022 r.]
NCCN 2021 v3 colon	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Colon cancer. Version 3.2021. http://www.nccn.org [dostęp: 13.01.2022 r.]
NCI 2022	National Cancer Institute. Colorectal Cancer—Health Professional Version. https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp [dostęp: 01.02.2022 r.]
NCPE 2021	National Centre for Pharmacoeconomics. Pembrolizumab (Keytruda®) for colorectal cancer. http://www.ncpe.ie/drugs/pembrolizumab-keytruda-for-colorectal-cancer-hta-id-21002/ [dostęp: 25.10.2021 r.]
NICE 2020	National Institute for Health and Care Excellence. Colorectal cancer NICE guideline 29 January 2020. Last updated: 15 December 2021. https://www.nice.org.uk/guidance/ng151 [dostęp: 13.01.2022 r.]
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence. <i>Pembrolizumab for untreated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency</i> 2021 https://www.nice.org.uk/guidance/ta709/documents/final-appraisal-determination-document [dostęp: 25.10.2021 r.]
NICE ścieżki terapeutyczne	National Institute for Health and Care Excellence. NICE Pathways: Colorectal cancer overview. https://pathways.nice.org.uk/pathways/colorectal-cancer [dostęp: 13.01.2022 r.]
NIH	National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html [dostęp: 4.11.2021 r.]

Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r [dostęp: 13.01.2022 r.].
Oliveira 2019	Oliveira AF, Bretes L, Furtado I. Review of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Metastatic dMMR/MSI-H Colorectal Cancer. <i>Front Oncol.</i> 2019 May 14;9:396. doi: 10.3389/fonc.2019.00396. eCollection 2019.
pacjent.gov.pl	Serwis Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia pacjent.gov.pl. Rak jelita grubego - profilaktyka. https://pacjent.gov.pl/aktualnosc/rak-jelita-grubego-profilaktyka [dostęp: 08.11.2021 r.].
PBS 2021	Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Public Summary Document. Pembrolizumab. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/pembrolizumab-psd-mar-2021.pdf [dostęp: 25.10.2021 r.]
PTOK 2015	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska Unia Onkologii (PUO). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2019 rok. Potemski P, Polkowski W. Nowotwory układu pokarmowego. Aktualizacja na dzień 02.12.2015. http://onkologia.zalecenia.med.pl/ [dostęp 13.01.2022 r.].
PTOK 2020a	Potemski P, Bujko K, Rutkowski A, Krzakowski M. Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of colon (C18) and rectosigmoid junction (C19) cancer. <i>Oncol Clin Pract</i> 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0030.
PTOK 2020b	Bujko K, Potemski P, Rutkowski A, et al. Rectal cancer (C20). <i>Oncol Clin Pract</i> 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0042.
Rawla 2019	Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. <i>Gastroenterology Review</i> 2019; 14 (2): 89-103.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74. http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074 [dostęp: 14.10.2021 r.].
SMC 2021	Scottish Medicines Consortium. Pembrolizumab (Keytruda®). https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6246/pembrolizumab-keytruda-final-august-2021-for-website.pdf [dostęp: 25.10.2021 r.]
Stec 2019	Stec R., Deptała A., Smoter M. <i>ONKOLOGIA</i> Podręcznik dla studentów medycyny. Pomoc dydaktyczna dla lekarzy specjalizujących się w onkologii. AsteriaMed 2019
Tang 2007	Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, Siu LL. Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. <i>J Clin Oncol.</i> 2007 Oct 10;25(29):4562-8. doi: 10.1200/JCO.2006.08.1935. Epub 2007 Sep 17. PMID: 17876010.
Savina 2018	Savina M, Gourgou S, Italiano A, Dinart D, Rondeau V, Penel N, Mathoulin-Pelissier S, Bellera C. Meta-analyses evaluating surrogate endpoints for overall survival in cancer randomized trials: A critical review. <i>Crit Rev Oncol Hematol.</i>

- 2018 Mar;123:21-41. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.11.014. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29482777.
- Shi 2015** Shi Q, de Gramont A, Grothey A, Zalcborg J, Chibaudel B, Schmoll HJ, Seymour MT, Adams R, Saltz L, Goldberg RM, Punt CJ, Douillard JY, Hoff PM, Hecht JR, Hurwitz H, Díaz-Rubio E, Porschen R, Tebbutt NC, Fuchs C, Souglakos J, Falcone A, Tournigand C, Kabbinavar FF, Heinemann V, Van Cutsem E, Bokemeyer C, Buyse M, Sargent DJ. Individual patient data analysis of progression-free survival versus overall survival as a first-line end point for metastatic colorectal cancer in modern randomized trials: findings from the analysis and research in cancers of the digestive system database. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 1;33(1):22-8. doi: 10.1200/JCO.2014.56.5887. Epub 2014 Nov 10. PMID: 25385741; PMCID: PMC4482837.
- Szczeklik 2019** Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019
- Uchwały Rady NFZ** Narodowy Fundusz Zdrowia. Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2016-2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/> [dostęp: 20.10.2021 r.].
- Ustawa refundacyjna 2021** Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 1 marca 2021 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523). <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000523> [dostęp: 14.10.2021 r.].
- Więckowska 2015** Więckowska B. Proces leczenia w Polsce - analizy i modele Tom I: Onkologia. Warszawa 2015 r. <http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/05/onkologiapl20150210.pdf> [dostęp: 14.10.2021 r.].
- Wysocki 2017** Wysocki W. *Rak jelita grubego*. Medycyna Praktyczna 2017. <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/88022,rak-jelita-grubego> [dostęp: 08.11.21 r.]
- WZ 2019** Fundacja Wygrajmy Zdrowie, Fundacja Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych - Suplement do raportu: Sytuacja pacjenta z nowotworem jelita grubego w Polsce. Aktualne wyzwania. Wrzesień 2019 http://wygrajmyzdrowie.pl/js/fileman/Uploads/Raport%20jelito%202019_light.pdf [dostęp: 29.10.2021 r.]