# Enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem (Mektovi®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z mutacją BRAF V600E

**Analiza problemu decyzyjnego**

Warszawa, sierpień 2025

healthquest.pl

**Autorzy**

[redacted]

**Konsultacje**

[redacted]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 12 / 2A
01-517 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
http://www.healthquest.pl

**Zamawiający**

Pierre Fabre Group
Ul. Belwederska 20/22
00-762 Warszawa, Polska

HealthQuest

# Spis treści

**Wykaz skrótów i akronimów** ..... **4**

**Streszczenie** ..... **6**

**1 Cel analizy** ..... **9**

**2 Problem zdrowotny** ..... **10**

2.1 Definicja problemu zdrowotnego ..... 10

2.2 Etiologia i patogeneza ..... 10

2.3 Rozpoznawanie ..... 14

2.3.1 Diagnostyka ..... 14

2.3.2 Ocena stopnia zaawansowania ..... 18

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie ..... 20

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą ..... 23

2.6 Aktualne postępowanie medyczne ..... 32

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne ..... 36

2.8 Wybór populacji docelowej ..... 44

**3 Interwencja** ..... **45**

3.1 Charakterystyka interwencji ..... 45

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii ..... 47

3.1.2 Zarejestrowane wskazania ..... 48

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania ..... 49

3.1.4 Mechanizm działania ..... 56

3.1.5 Przeciwwskazania ..... 57

3.1.6 Przedawkowanie ..... 57

3.1.7 Działania niepożądane ..... 58

3.1.8 Kompetencje personelu ..... 73

3.2 Status refundacyjny w Polsce ..... 73

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem (Mektovi®) ..... 73

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny enkorafenibu ..... 75

3.5 Rekomendacje refundacyjne ..... 76

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT ..... 76

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych ..... 78

**4 Technologie opcjonalne** ..... **80**

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania ..... 80

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce ..... 83

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów ..... 102

4.3.1 Nintedanib ..... 102

4.3.2 Pembrolizumab ..... 106
4.3.3 Niwolumab ..... 115
4.3.4 Pemetreksed ..... 119
4.3.5 Ipilimumab ..... 126
4.3.6 Durwalumab ..... 131
4.3.7 Tremelimumab ..... 137
4.3.8 Cemiplimab ..... 144
4.3.9 Atezolizumab ..... 157
4.3.10 Docetaxel ..... 167
4.3.11 Paklitaksel ..... 175
4.3.12 Dabrafenib ..... 182
4.3.13 Trametynib ..... 191
4.3.14 Gemcytabina ..... 199
4.3.15 Winorelbina ..... 206
4.3.16 Oksaliplatyna ..... 212
4.3.17 Cisplatyna ..... 222
4.3.18 Karboplatyna ..... 229
**5 Efekty zdrowotne ..... 235**
**6 Rodzaj i jakość dowodów ..... 238**
**7 Podsumowanie ..... 239**
**Aneks 1. Program lekowy ..... 241**
**Spis rysunków ..... 274**
**Spis tabel ..... 275**
**Bibliografia ..... 279**

# Wykaz skrótów i akronimów

| | |
|---|---|
| **ALK** | Kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*) |
| **AOTMiT** | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| **APD** | Analiza Problemu Decyzyjnego |
| **ASCO** | American Society of Clinical Oncology |
| **AWMSG** | Walijska agencja HTA - All Wales Medicines Strategy Group |
| **b.d.** | Brak danych |
| **BRAF** | Gen kodujący białko BRAF, będące kinazą serynowo-treoninową (ang. *B-rapidly accelerated fibrosarcoma*) |
| **BRAFV600E** | Mutacja genu BRAF w pozycji 600 (z zamianą na kwas glutaminowy - E) |
| **BRAF-WT** | Mutacja BRAF dzikiego typu (ang. *BRAF wild-type*) |
| **CADTH** | Kandadyjska agencja HTA - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| **ChPL** | Charakterystyka produktu leczniczego |
| **ChT** | Chemioterapia |
| **CI** | Przedział ufności (ang. *confidence interval*) |
| **DALY** | Wskaźnik określający lata życia skorygowane niesprawnością (ang. *disability adjusted life-years*) |
| **DRP** | Rak drobnokomórkowy (ang. *small-cell lung carcinoma*) |
| **ECOG** | Eastern Cooperative Oncology Group |
| **EGFR** | Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*) |
| **EMA** | Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency) |
| **EPAR** | Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (ang. *european public assessment report*) |
| **G-BA** | Niemiecka agencja HTA - Gemeinsamer Bundesausschuss |
| **GRADE** | System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation |
| **HAS** | Francuska agencja HTA - Haute Authorite de Sante |
| **HR** | Ryzyko względne (ang. *hazard ratio*) |
| **HTA** | Ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*) |
| **IQWIG** | Niemiecka agencja HTA - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| **ITT** | Populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*) |
| **KRAS** | Homolog wirusowego onkogenu mięsaka Kirsten u szczura (ang. *Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog*) |
| **KRN** | Krajowy Rejestr Nowotworów |
| **MAPK** | Szlak kinazy aktywowanej mitogenami (ang. *mitogen-activated protein kinase*) |
| **MEK** | Kinaza aktywowana przez mitogeny i regulowana sygnałem zewnątrzkomórkowym, będąca kluczowym elementem szlaku sygnałowego MAPK/ERK (ang. m*itogen-activated extracellular signal-regulated kinase*) |
| **MZ** | Ministerstwo Zdrowia |

| | |
|---|---|
| **n.d.** | nie dotyczy |
| **n.r.** | nie raportowano |
| **NCPE** | Irlandzka agencja HTA - National Centre for Pharmacoeconomics |
| **NDRP** | Niedrobnokomórkowy rak płuc |
| **NFZ** | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| **NICE** | Brytyjska agencja HTA - National Institute for health and Care Excellence |
| **NIHR** | Brytyjski narodowy instytut badawczy - National Institute for Health Research |
| **NOS** | nieokreślony bliżej lub niesklasyfikowany (ang. *not otherwise specified*) |
| **NSCLC** | Niedrobnokomórkowy rak płuc (ang. *non-small-cell lung carcinoma*) |
| **NTRK** | Neurotroficzna receptorowa kinaza tyrozynowa (ang. *neurotrophic tyrosine receptor kinase*) |
| **OR** | Iloraz szans (ang. *odds ratio*) |
| **ORR** | Odpowiedź obiektywna (ang. *objective response rate*) |
| **OS** | Przeżycie ogólne (ang. *overall survival*) |
| **p** | Istotność statystyczna |
| **PBS** | Australijska agencja HTA - Pharmaceutical Benefits Scheme |
| **PD-1** | receptor programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death-1*) |
| **PD-L1** | Ligand 1 dla receptora programowanej śmierci komórki (ang. *programmed death-ligand 1*) |
| **PET** | Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography*) |
| **PICOS** | Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. population, intervention, comparison, outcomes, study) |
| **QoL** | jakość życia (ang. *Quality of Life*) |
| **RCT** | Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomised controlled trial*) |
| **RD** | Różnica ryzyka (ang. *risk difference*) |
| **ROS1** | Receptor kinazy tyrozynowej zaangażowany w wzrost komórek (ang. *proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS1*) |
| **RSS** | Schemat podziału ryzyka (ang. *risk sharing scheme*) |
| **RTG** | Zdjęcie rentgenowskie (ang. *X-ray*) |
| **SCC** | Rak płaskonabłonkowy (ang. *squamous cell carcinoma*) |
| **SD** | Odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*) |
| **SIGN** | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| **SMC** | Szkocka agencja HTA - Scottish Medicines Consortium |
| **SR** | Przegląd systematyczny (ang. *systematic review*) |
| **TK** | Tomografia komputerowa |
| **UK** | Zjednoczone Królestwo, Wielka Brytania |
| **USG** | Ultrasonografia (ang. *ultrasound sonography*) |
| **V600E** | Zmiana w genie BRAF, w której na pozycji 600 w białku BRAF dochodzi do zamiany aminokwasu waliny (V, ang. *valine*) na kwas glutaminowy (E, ang. *glutamic acid*) |
| **YLL** | Utracone lata życia (ang. *years of life lost*) |
| **ZN** | Niderlandzka agencja HTA - Zorginstituut Nederland |

# Streszczenie

## Cel

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowaniem w ramach środków publicznych enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem (Mektovi®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E.

## Problem zdrowotny

Rak płuca jest czwartą najczęstszą przyczyną zachorowań na nowotwory w Europie, odpowiadając za 11,9% wszystkich nowych rozpoznań nowotworów w 2020 roku. Jednocześnie pozostaje on główną przyczyną zgonów nowotworowych, odpowiadając za ponad 20% wszystkich zgonów z powodu nowotworów. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi 85% przypadków raka płuca, z czego większość rozpoznawana jest w stadium zaawansowanym. Choroba ta charakteryzuje się agresywnym przebiegiem i niekorzystnym rokowaniem, które ulega dalszemu pogorszeniu w przypadku późnego rozpoznania — w stadium IV trzyletni wskaźnik przeżycia wynosi jedynie 5,9%. Rak płuca jest najdroższym nowotworem w Europie - koszty jego leczenia sięgają 18,8 miliarda euro rocznie, co stanowi 15% całkowitych wydatków na nowotwory.

BRAF jest elementem szlaku kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (MAPK), który kontroluje wzrost i proliferację komórek. BRAF to kinaza serynowo-treoninowa, położona poniżej RAS w szlaku sygnałowym RAS-RAF-MEK-ERK (znanym również jako szlak MAPK) - kluczowej kaskadzie molekularnej regulującej wzrost, proliferację i różnicowanie komórek. Mutacje „aktywujące" genu BRAF działają jako onkogenne czynniki napędzające, prowadząc do stałej aktywacji sygnałowania w szlaku MAPK, co skutkuje niekontrolowanym wzrostem i proliferacją komórek. Mutacje BRAF często występują w postaci gruczolakoraka o agresywnym, mikropapilarnym wzorcu histologicznym. Pacjenci z zaawansowanym NDRP z mutacją BRAF cechują się niekorzystnym przeżyciem, jednak ze względu na ograniczoną liczbę danych w tej rzadkiej populacji nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków co do prognostycznego znaczenia mutacji BRAFV600E.

Zgodnie z danymi Krajowej Rady ds. Onkologii, w 2022 roku rak płuca stanowił 9,2% wszystkich zachorowań na nowotwory wśród kobiet i 13,7% wśród mężczyzn. Niepokojące jest również to, że w większości przypadków nowotwór rozpoznawany jest w stadium zaawansowanym, co przekłada się na wysoką śmiertelność. Wskaźnik pięcioletniego przeżycia w Polsce wynosi jedynie 10-15% i jest niższy od średniej europejskiej. Według raportu KRN, w 2022 roku liczba nowych przypadków raka płuca i oskrzeli (ICD-10: C34) wyniosła 20 726 (55/100 000), w tym 12 278 (78/100 000) u mężczyzn i 8 448 (39/100 000) u kobiet. W tym samym roku z powodu raka płuca i oskrzeli zmarło 20 956 osób (56/100 000).

Niedrobnokomórkowy rak płuca stanowi od 80 do 90% przypadków raka płuca. U około 3-4% pacjentów z NDRP występują mutacje BRAF, z czego około 85% stanowią gruczolakoraki. Najczęstszą mutacją jest zmiana w kodonie 600 (BRAFV600), przy czym prawie połowa przypadków to mutacje BRAFV600E, czyli substytucja waliny kwasem glutaminowym. Oznacza to, że mutacje BRAFV600E występują u około 2% wszystkich pacjentów z NDRP.

U pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), zgodnie z zaleceniami, należy określić podtyp histologiczny przed rozpoczęciem leczenia, aby móc dobrać odpowiednią terapię. Mutacje BRAF znacznie częściej występują w gruczolakoraku niż w innych podtypach raka płuca i zazwyczaj są wzajemnie wykluczające z mutacjami EGFR i KRAS oraz rearanżacjami ALK i ROS1. Status mutacji BRAFV600 powinien być rutynowo analizowany w przypadkach zaawansowanego NDRP typu niepłaskonabłonkowego. Wytyczne ESMO zalecają systematyczne testowanie obecności mutacji BRAFV600 u pacjentów z zaawansowanym niepłaskonabłonkowym NDRP w celu kwalifikacji do leczenia inhibitorami BRAF/MEK.

Terapia celowana z zastosowaniem inhibitorów BRAF/MEK jest zalecana w pierwszej i drugiej linii leczenia (jeśli wcześniej nie była stosowana) u pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją BRAFV600. U pacjentów uprzednio leczonych inhibitorami BRAF/MEK rekomenduje się stosowanie

terapii nietargetowanych, takich jak immunoterapia (np. pembrolizumab) i/lub chemioterapia oparta na pochodnych platyny. Preferowaną opcją leczenia pierwszej linii u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP z mutacją BRAF V600E są kombinacje dabrafenib + trametynib lub encorafenib + binimetynib, jednak żadna z tych terapii nie jest refundowana w Polsce. Niemniej jednak, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), możliwe jest leczenie dabrafenibem z trametynibem w drugiej i kolejnych liniach leczenia. Według danych uzyskanych z Narodowego Funduszu Zdrowia, w latach 2023-2024 jedynie 5 pacjentów zostało poddanych terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem.

## Sytuacja refundacyjna

Obecnie enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem (Mektovi®) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach wnioskowanego wskazania jedynie w ramach dostępu ratunkowego (RDTL). Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2025 r. [Obwieszczenie MZ], aktualnie w Polsce pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E (NDRP) mogą być leczeni w programie lekowym B.6 pod warunkiem spełnienia kryteriów włączenia, które nie obejmują identyfikacji mutacji BRAF V600.

W przypadku chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w 1. linii leczenia (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) wyróżnia się następujące podtypy histologiczne i odpowiadające im refundowane terapie:

- rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 ≥ 50%
    - pembrolizumab albo atezolizumab albo cemiplimab w monoterapii,
- rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 < 50%:
    - pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,
    - durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny.
- rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 < 50%:
    - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny,
- rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 ≥ 1%:
    - cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny,

W leczeniu ≥2 linii (we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca) refundowane są następujące terapie:

- niwolumab albo atezolizumab (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia);

W leczeniu ≥2 linii (niedrobnokomórkowego raka płuca o typie gruczołowym) refundowany jest:

- nintedanib.

Ponad to w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych możliwe jest leczenie dabrafenibem z trametynibem w 2 i kolejnych liniach leczenia wśród pacjentów z wnioskowanym wskazaniem.

Pacjentci mogą równiez otrzymywać samą chemioterapię, przy czym w oparciu o opinie ekspertów klinicznych w Polsce stosowane są schamaty pemetreksed z pochodnymi platyny (1 linia) oraz monoterapia winorelbiną, gemcytabiną, pemetreksedem.

## Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem;
- (C) komparatory, do których należy:
    - Pierwsza linia leczenia:
        - Pembrolizumab;
        - Atezolizumab;
        - Cemiplimab;
        - Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny;
        - Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny;
        - Cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny;
        - Durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny;
        - Chemioterapia wyłączna (pemetreksed z pochodnymi platyny).
    - 2 i kolejne linie leczenia:
        - Atezolizumab;
        - Niwolumab;
        - Nintedanib;
        - Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem;
        - Chemioterapia (monoterapia docetakselem, winorelbiną, gemcytabiną, pemetreksedem).
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
    - z zakresu skuteczności klinicznej:
        - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR),
        - przeżycie całkowiete (OS),
        - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).
    - bezpieczeństwo i tolerancja terapii, tj. zdarzenia oraz działania niepożądane;
    - jakość życia
- (S) typ badań, tj.:
    - Opracowania pierwotne stanowiące randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej lub w przypadku braku ww. doniesień - badania obserwacyjne, opracowania wtórne noszące znamiona przeglądów systematycznych literatury oraz opracowania z zakresu efektywności praktycznej.

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowaniem w ramach środków publicznych enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem (Mektovi®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS (ang. *population*, *intervention*, *comparison*, *outcomes*, *study type*) w odniesieniu do zastosowania lenwatynibu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- wyniki 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 analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- prezentację 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;
- prezentację efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentację aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

# 2 Problem zdrowotny

## 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak płuca jest czwartym najczęstszym nowotworem w Europie, odpowiadając za 11,9% wszystkich nowych rozpoznań w 2020 roku, oraz główną przyczyną zgonów nowotworowych - stanowi ponad 20% wszystkich zgonów onkologicznych. Pacjenci niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ICD-10: C34; NDRP, ang. *non-small-cell lung carcinoma*) reprezentują 85% przypadków raka płuca, z czego większość jest diagnozowana w zaawansowanym stadium. Choroba ma agresywny przebieg z niekorzystnym rokowaniem, które pogarsza się przy późnym rozpoznaniu: u pacjentów z IV stopniem zaawansowania 3-letni wskaźnik przeżycia szacuje się na zaledwie 5,9% [IARC 2021, ECIS 2022, Eldrige 2022, Planchard 2020, Petrek 2022, Ruano-Raviña 2020, Litvak 2014, Casal-Mouriño 2021, Huang 2022].

Mutacje BRAF występują u 3-4% pacjentów z NDRP, przy czym BRAF V600E stwierdza się w 50% tych przypadków. Mutacje BRAF często współwystępują z gruczolakorakiem o histologicznie agresywnym wzorcu wzrostu mikrobrodawkowatego. Pacjenci z zaawansowanym NDRP z mutacją BRAF (BRAF-MT) mają złe rokowanie, jednak ograniczone dane w tej rzadkiej populacji uniemożliwiają jednoznaczne wnioski co do prognostycznego znaczenia mutacji BRAFV600E [Eldrige 2022, Planchard 2020, Hendriks 2023, O'Leary 2019, Barlesi 2016, Frisone 2020, Roviello 2021, Cardarella 2013, Lin 2014, Mendoza 2019, Bustamante 2019]. Rak płuca jest najdroższym nowotworem w Europie - generuje koszty szacowane na 18,8 mld euro, co stanowi 15% rocznych wydatków onkologicznych [Luengo-Fernandez 2013].

## 2.2 Etiologia i patogeneza

**Rodzaje raka płuc**

W raku płuca rozróżniamy dwa główne typy tego nowotworu: [Planchard 2020, Petrek 2022, NHS 2022, Chevallier 2021]

- drobnokomórkowy rak płuc - rak płuc jest mniej powszechny niż niedrobnokomórkowy rak płuca, stanowiąc około 15% wszystkich przypadków. Występuje na zewnętrznych krawędziach płuc i jest jedną z najbardziej agresywnych postaci raka płuc.
- **niedrobnokomórkowy rak płuc** - jest najczęstszym rodzajem raka płuc, stanowiącym 85% (od 80 do 90%) wszystkich rozpoznań raka płuc i można go podzielić na trzy typy histologiczne
    - gruczolakorak (około 40% wszystkich przypadków raka płuc): występuje w zewnętrznej części płuc, w komórkach wyścielających pęcherzyki płucne,
    - rak płaskonabłonkowy (około 30% wszystkich przypadków raka płuc): występuje w centralnej części płuc, w pobliżu głównych dróg oddechowych (oskrzeli),

- rak wielkokomórkowy niezróżnicowany (około 15% wszystkich nowotworów płuc): może wystąpić w dowolnej części płuc.

Prawie wszystkie rodzaje raka płuc to raki, tj. nowotwory komórek wyścielających wewnętrzną lub zewnętrzną powierzchnię ciała. Raki płuc zaczynają się w komórkach wyścielających drogi oddechowe płuc [NCI 2022] i można je podzielić na dwa główne typy, w zależności od rodzaju komórek, w których zaczyna się rozwijać rak: rak drobnokomórkowy płuc (SCLC) i rak niedrobnokomórkowy płuc (NDRP) [Planchard 2020, Petrek 2022, NHS 2022, Chevallier 2021].

W porównaniu z rakiem płaskonabłonkowym, gruczolakorak i rak wielkokomórkowy niezróżnicowany są klasyfikowane histologicznie jako podtypy niepłaskonabłonkowego raka płuca niedrobnokomórkowego i stanowią 55% przypadków raka płuca [Petrek 2022].

**Objawy**

Na wczesnych etapach raka płuca zazwyczaj nie występują żadne objawy ani symptomy. Objawy rozwijają się w miarę postępu choroby i często obejmują kaszel i duszność [ESMO 2020]. Inne objawy obejmują: kaszel, który nie ustępuje po 2 lub 3 tygodniach, długotrwały kaszel, który się nasila, infekcje klatki piersiowej, które powracają, odkrztuszanie krwi (krwioplucie), ból lub cierpienie podczas oddychania lub kaszlu, uporczywą duszność, uporczywe zmęczenie lub brak energii, utratę apetytu lub niewyjaśnioną utratę wagi [NHS 2022] (patrz Tab. 1).

**Tab. 1. Najczęstsze objawy raka płuc [NHS 2022].**

| | | |
|---|---|---|
| **Objawy raka płuc** | Oddechowy | Kaszel<br>Duszność<br>Infekcje klatki piersiowej<br>Krwioplucie<br>Uporczywa duszność |
| | Ból | Ból lub cierpienie podczas oddychania lub kaszlu |
| **Niespecyficzne objawy raka płuc** | Pogorszenie ogólnego stanu | Uporczywe zmęczenie<br>Brak energii<br>Utrata apetytu<br>Utrata masy ciała |

**Czynniki ryzyka**

Z występowaniem raka płuc wiąże się kilka czynników ryzyka, w tym palenie tytoniu, zanieczyszczenie powietrza i inne czynniki rakotwórcze takie jak radon, azbest, arsen i wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne niezwiązane z tytoniem. Jednak palenie tytoniu pozostaje główną przyczyną raka płuc, a 71% zgonów z powodu raka płuc jest spowodowanych paleniem [Planchard 2020].

Niemniej jednak nie można ignorować rodzinnych przyczyn raka płuc, chociaż rola czynników genetycznych w rozwoju guzów raka płuc jest słabo poznana i może być maskowana przez wpływ tych czynników środowiskowych [Planchard 2020, Wu 2024, Kanwal 2017]. Dziedziczność raka płuc waha się od 8 do 18%, ale wiele składników genetycznych pozostaje niezidentyfikowanych (Planchard 2020, Kanwal 2017].

Inne czynniki ryzyka obejmują między innymi: bierne palenie, wcześniejszą radioterapię płuc, spaliny silników Diesla oraz niektóre formy krzemionki i chromu [Planchard 2020].

Specyficzne zmiany molekularne i cele mutacji w raku płuc mogą być różne u palaczy (obecnych i byłych) i osób nigdy niepalących (nigdy niepalących lub palących <100 papierosów w życiu). Mutacje onkogenu wirusowego mięsaka szczura Kirsten (KRAS) są częstsze w nowotworach u palaczy, podczas gdy mutacje receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR) i translokacje kinazy chłoniaka anaplastycznego (ALK) są częstsze u osób nigdy niepalących [Wu 2024].

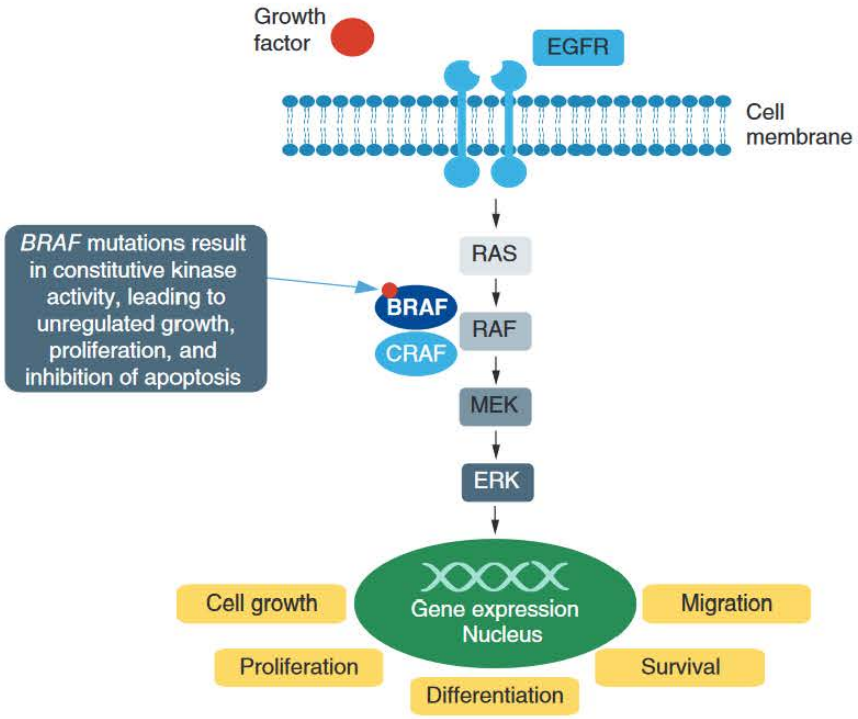
W Polsce istotne znaczenie dla występowaniu raka płuc może mieć także duże zanieczyszczenie powietrza. Ryzyko zwiększa narażenie na radon w domach; stężenie tego gazu zależy od lokalnych warunków geologicznych (stężenia radonu w powierzchniowych warstwach gleby) oraz konstrukcji budynku. Stężenie radonu w budynkach nie powinno przekraczać 300 Bq/m$^3$. [MP].

**Mutacja BRAF**

Mutacje BRAF występują w około 15% wszystkich ludzkich nowotworów. Mutacja w genie BRAF (V600E) jest rzadkim zjawiskiem u chorych na NDRP. Około 2-4% pacjentów z NDRP posiada mutacje genu BRAF, przy czym większość tych mutacji (~85%) występuje w gruczolakorakach [Baik 2017].

Białko BRAF jest częścią szlaku MAPK (kinazy aktywowanej mitogenami), który kontroluje wzrost i proliferację komórek. BRAF to kinaza serynowo-treoninowa, która znajduje się poniżej RAS w szlaku sygnałowym RAS-RAF-MEK-ERK (znanym również jako szlak MAPK) - kluczowej kaskadzie molekularnej regulującej wzrost, proliferację i różnicowanie komórek. Mutacje BRAF o charakterze „aktywującym" działają jako onkogenne czynniki napędzające rozwój nowotworu, powodując konstytutywną (ciągłą) aktywację sygnalizacji w szlaku MAPK, co skutkuje niekontrolowanym wzrostem i proliferacją komórek [O'Leary 2019] (Rys. 1).

Rys. 1. Szlak sygnałowy MAPK [Riely 2022].




Czynniki molekularne uzależnienia od onkogenów (proces, w którym nowotwory z nieprawidłowościami genetycznymi, epigenetycznymi lub chromosomowymi stają się zależne od jednego lub kilku genów w celu utrzymania i przeżycia) są na ogół wzajemnie wykluczające się [Barlesi 2016]. Mutacje BRAF są znacznie częstsze w gruczolakoraku niż w innych podtypach raka płuc i wydają się wzajemnie wykluczać z mutacjami EGFR i KRAS, przegrupowaniami ALK i ROS1. Status mutacji BRAF V600 powinien być systematycznie analizowany w zaawansowanym niepłaskonabłonkowym raku płuca (NDRP). Badania molekularne nie są zalecane w przypadku SCC, z wyjątkiem tych rzadkich okoliczności, gdy SCC występuje u osoby nigdy niepalącej, od dawna byłej palaczki lub palącej okazjonalnie (<15 paczkolat) [Planchard 2020].

Utworzono klasyfikację, aby dodatkowo podzielić mutacje BRAF na trzy klasy funkcjonalne: Klasa 1, Klasa 2 i Klasa 3. Klasa 1 składa się z mutacji V600, które umożliwiają niezależne od RAS, monomeryczne sygnalizowanie. Natomiast mutacje Klasy 2 i Klasy 3 sygnalizują jako dimery i są klasyfikowane na podstawie niezależności lub zależności od RAS i poziomu aktywności kinazy RAF: niezależne od RAS sygnalizowanie Klasy 2 skutkuje wysoką aktywnością kinazy, podczas gdy zależne od RAS mutacje Klasy 3 charakteryzują się upośledzoną aktywnością kinazy RAF [Mendoza 2019]. Zmiana RAS współistnieje tylko z mutacjami BRAF Klasy 2 i Klasy 3 [Dagogo-Jack 2019].

Istnieje zmienność w badaniach w zakresie zidentyfikowanych powiązań między mutacjami BRAF a cechami klinicznymi i patologicznymi niedrobnokomórkowego raka płuca. Jednak mutacje BRAF wydają się występować częściej u pacjentów z gruczolakorakiem, paleniem tytoniu w wywiadzie i u kobiet [O'Leary 2019, Frisone 2020, Roviello 2021, Bustamante 2019]. Istnieją również pewne dowody na to, że guzy BRAFV600E-MT są związane z agresywnym fenotypem i złym rokowaniem [O'Leary 2019, Frisone 2020, Bustamante 2019].

Wytyczne ESMO zalecają testowanie predykcyjnych biomarkerów, w szczególności testowanie PD-L1, EGFR, ALK, ROS1, BRAF, NTRK. Obecność mutacji BRAF w niedrobnokomórkowym raku płuca jest predykcyjna dla skutecznego leczenia terapiami ukierunkowanymi, mianowicie inhibitorami BRAF i MEK [Pisapia 2020].

Wytyczne ESMO zalecają, aby status mutacji BRAFV600 był systematycznie analizowany w zaawansowanym niepłaskonabłonkowym raku płuca w celu przepisania inhibitorów BRAF/mitogenowo aktywowanej kinazy regulowanej sygnałem pozakomórkowym (MEK) (BRAFi/MEKi) [Planchard 2020].

# 2.3 Rozpoznawanie

Diagnoza NDRP jest zazwyczaj późna, a około 70% pacjentów z NDRP jest zwykle diagnozowanych w zaawansowanym stadium (stadium III lub IV) [Siegel 2023]. Szacuje się, że około 50% do 65% pacjentów z NDRP jest diagnozowanych w stadium IV [Walters 2023]. Dokładne ustalenie stadium ma kluczowe znaczenie dla terapeutycznych i prognostycznych implikacji dla pacjentów. Stadium III NDRP obejmuje heterogenną grupę pacjentów z różnicami w zakresie i umiejscowieniu choroby, ze średnią całkowitego przeżycia (OS) wynoszącą od 9 do 34 miesięcy [Planchard 2020, Casal-Mouriño 2021].

## 2.3.1 Diagnostyka

**Techniki diagnostyczne**

Istotną przyczyną dużej liczby zgonów z powodu tego nowotworu jest jego późne rozpoznawanie. W początkowym stadium rozwoju nowotwór płuca nie powoduje bowiem żadnych dolegliwości. Z czasem mogą to być objawy, które łatwo zbagatelizować [Onkonet.pl]. W rozpoznaniu raka płuca dostępne są badania obrazowe takie jak [Szczeklik 2024]:

- RTG klatki piersiowej, które umożliwia identyfikację typowych objawów radiologicznych raka płuca takich jak: guz w miąższu płucnym, niedodma, powiększenie węzłów chłonnych, płyn w jamie opłucnej, uniesienie przepony czy zmian wskazujących na bezpośrednie naciekanie lub przerzuty w kościach;
- Tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej, która jednak nie zawsze pozwala rozpoznać zmiany lub zidentyfikować ognisko nowotworowe. TK jest ograniczona w ocenie przerzutów w węzłach chłonnych - pozwala jedynie na ocenę ich wielkości. Kryteria wielkości oceny węzłów jako podejrzane tj. powyżej 1 cm powodują duży odsetek rozpoznań fałszywie dodatnich lub ujemnych;
- Pozytonowa emisyjna tomografia (PET), która pozwala wykryć niewielkie zmiany w węzłach chłonnych, określić zasięg nowotworu oraz ujawnić zmiany poza klatką piersiową. PET pozwala optymalnie zakwalifikować chorych do radykalnego leczenia chirurgicznego i radioterapii;
- Rezonans magnetyczny (MR) jest rzadko wykorzystywany w diagnostyce raka płuca ze względu na czułość i swoistość porównywalną z TK. Jednak MR bywa przydatny w ocenie zmian zlokalizowanych w pewnych rejonach np. w sąsiedztwie kręgosłupa lub u szczytu płuca (guz Pancoasta).

- USG klatki piersiowej - wykorzystywane do oceny ściany klatki piersiowej, opłucnej oraz ruchomości przepony.

Dodatkowo w diagnostyce raka płuca wykorzystuje się badania morfologiczne, wśród których można wymienić [Szczeklik 2024]:

- badanie cytologiczne płynu z jamy opłucnej lub plwociny - rzadziej stosowana metoda, która ma największe zastosowanie w przypadku guzów zlokalizowanych w dużych oskrzelach;
- bronchofiberoskopię - pozwala na pobranie wycinków do badania histologicznego oraz ocenę makroskopową zaawansowania miejscowego guza;
- ultrasonografia wewnątrzskrzelowa (EBUS) - wykorzystywana do oceny głębokości i rozległości nacieku nowotworowego, wielkości i charakteru niektórych grup węzłów chłonnych śródpiersia oraz do ich biopsji,
- biopsja przez ścianę klatki pierwsiowej (transtorakalna) - wykonywana pod kontrolą TK, najbardziej przydatna w guzach umiejscowionych w obwodowych częściach płuc.

W ramach wstępnej diagnostyki raka płuc konieczne jest wykonanie badań laboratoryjnych: morfologii krwi z różnicowaniem leukocytów, stężenia elektrolitów i aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy, badanie ogólne moczu oraz podstawowe badania biochemiczne oceniające wydolność wątroby i nerek. W przypadku stwierdzenia odchyleń od normy wykonuje się dodatkowe badania [Szczeklik 2024].

U części chorych na raka płuca występuje zwiększone stężenie markerów nowotworowych w surowicy, m.in.:

- antygenu rakowo-płodowego (CEA) - we wszystkich postaciach raka,
- fragmentu CK 19 cytokeratyny (CYFRA 21-1) - w raku płaskonabłonkowym,
- swoistej enolazy neuronowej (NSE) - w raku drobnokomórkowym.

Stężenie tych substancji jest związane z masą nowotworu, ale ich oznaczanie jest nieprzydatne klinicznie i niezalecane.

Podstawą rozpoznania raka płuca jest badanie histologiczne (preferowane) lub cytologiczne materiału uzyskanego z guza [Szczeklik 2024].

Po diagnozie morfologicznej następnym krokiem jest badanie biomarkerów predykcyjnych terapii. Najczęściej stosowane i odpowiednie biomarkery u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca obejmują EGFR, ALK, ROS1, BRAF i neutrotroficzną kinazę tyrozynową 1 (NTRK1), których częstość występowania w niedrobnokomórkowym raku płuca przedstawiono w Tab. 2, chociaż testowane są również inne biomarkery (np. KRAS, G12C, MET, RET).

**Tab. 2. Występowanie biomarkerów w NDRP [Planchard 2020].**

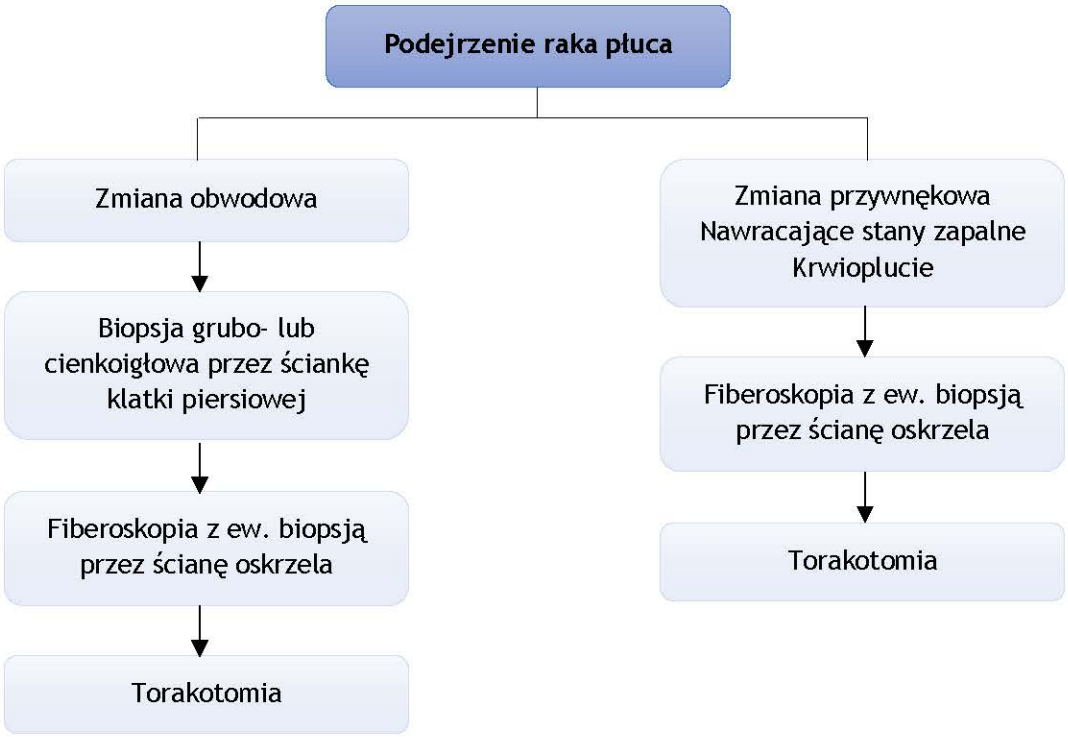
| Biomarker | Występowanie w NDRP |
|---|---|
| EGFR | 10-20% |

| Biomarker | Występowanie w NDRP |
|---|---|
| ALK | 2-5% |
| ROS1 | ~1-4% |
| BRAF | ~2% |
| NTRK | 0,2% |

NDRP - niedrobnokomórkowy raku płuca (ang. *non-small cell lung cancer*); EGFR - receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*); ALK - kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*); ROS1 - receptor kinazy tyrozynowej zaangażowany w wzrost komórek (ang. *proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS1*); BRAF - gen kodujący białko BRAF, będące kinazą serynowo-treoninową (ang. *B-rapidly accelerated fibrosarcoma*); NTRK - neurotroficzna receptorowa kinaza tyrozynowa (ang. *neurotrophic tyrosine receptor kinase*).

Wszystkie te czynniki stanowią silne biomarkery predykcyjne i doskonałe cele terapeutyczne, a wytyczne ESMO zalecają sprawdzanie ich obecności u wszystkich pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca nie drobnokomórkowego.

**Rys. 2. Kolejność wykonywania badań diagnostycznych w celu uzuskania rozpoznania morfologicznego raka płuca [Szczeklik 2024].**



W rozpoznawaniu bierze się pod uwagę typowe cechy radiologiczne raka (nierówne brzegi, cechy naciekania, rozpad), jednak rozstrzyga zawsze wynik badania mikroskopowego [Szczeklik 2024].

W różnicowaniu powiększonych węzłów śródpiersiowych w przebiegu raka należy uwzględnić nowotwory limfoproliferacyjne (chłoniak Hodgkina, chłoniaki nie-Hodgkin), gruźlicę (rzadziej) i sarkoidozę [Szczeklik 2024].

## 2.3.2 Ocena stopnia zaawansowania

**Rak niedrobnokomórkowy [Szczeklik 2024]**

Podstawą podejmowania decyzji dotyczących leczenia raka płuca jest ocena stopnia zaawansowania, czyli rozległości choroby w organizmie.

U chorych potencjalnie kwalifikujących się do radykalnego leczenia, oprócz wykluczenia rozsiewu, bardzo ważna jest szczegółowa ocena miejscowego i regionalnego zaawansowania nowotworu. W tym celu konieczne jest wykonanie TK klatki piersiowej z podaniem środka kontrastowego, obejmującej także górną część jamy brzusznej. Dodatkowo wykonuje się PET-TK całego ciała w celu kwalifikacji chorych do leczenia operacyjnego czy radykalnej radioterapii (w drugim przypadku pozwala także precyzyjnie wyznaczyć obszar napromieniania). U chorych z dużym prawdopodobieństwem zajęcia przerzutami węzłów śródpiersiowych w PET-TK należy wykonać ich pod kontrolą USG przez ścianę oskrzela (EBUS) bądź przełyku (EUS), a jeśli jej wynik jest ujemny - mediastinoskopię. Pozwala to zaplanować leczenie u chorych z przerzutami w węzłach śródpiersiowych po stronie guza (cecha N2) oraz odstąpić od torakotomii w przypadku stwierdzenia przerzutów w węzłach śródpiersiowych po przeciwnej stronie (cecha N3). Inne badania (MR mózgu czy scyntygrafię kości) wykonuje się u chorych obciążonych dużym ryzykiem rozsiewu lub z objawami klinicznymi nasuwającymi podejrzenie przerzutów w danej lokalizacji.

Zasięg anatomiczny nowotworu ocenia się na podstawie klasyfikacji TNM (tumor, nodes, metastases). W zapisie tym litera „c" oznacza „kliniczne" (nie potwierdzone operacyjnie), tzn. zaawansowanie ustalono przedoperacyjnie, natomiast literą „p" (pTNM) - zaawansowanie patologiczne, które ustala się na podstawie badania mikroskopowego tkanek usuniętych podczas doszczętnego zabiegu operacyjnego. Na podstawie cech T, N i M ustala się stopień zaawansowania. Obecnie obowiązująca klasyfikacja TNM z 2017 r. (w 8. edycji) zaleca, aby oprócz oceny zasięgu nowotworu we wszystkich stadiach badania histologicznego określać też stopień złośliwości (cecha G).

**Tab. 3. Klasyfikacja TNM (edycja 8. z 2017 r.) w niedrobnokomórkowym raku płuca - cecha T (guz pierwotny) [MP 2024].**

| Akronim | Charakterystyka |
|---|---|
| Tx | guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, ale nieuwidoczniony radiologicznie lub bronchoskopowo |
| T0 | nie ma cech guza pierwotnego |
| Tis | rak przedinwazyjny (in situ) |
| T1 | guz o największym wymiarze ≤3 cm, otoczony miąższem płucnym lub opłucną trzewną, w badaniu bronchoskopowym nie nacieka oskrzela głównego[a] |
| T1(mi) | rak gruczołowy minimalnie inwazyjny[b] |

| Akronim | Charakterystyka |
|---|---|
| T1a | guz o największym wymiarze ≤1 cm[a] |
| T1b | guz o największym wymiarze >1 cm, ale ≤2 cm[a] |
| T1c | guz o największym wymiarze >2 cm, ale ≤3 cm[a] |
| T2 | guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤5 cm lub o ≥1 z następujących cech:<br>- naciekający główne oskrzele, ale nie dochodzący do rozwidlenia tchawicy,<br>- naciekający opłucną trzewną,<br>- guz powodujący niedodmę lub obturacyjne zapalenie płuca sięgające okolicy wnęki, obejmujące część płuca lub całe płuco. |
| T2a | guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤4 cm |
| T2b | guz o największym wymiarze >4 cm, ale ≤5 cm |
| T3 | guz o największym wymiarze >5 cm, ale ≤7 cm lub o ≥1 z następujących cech:<br>- bezpośrednio naciekający opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej (w tym guz szczytu płuca), nerw przeponowy lub osierdzie,<br>- guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie tego samego płata płuca. |
| T4 | guz o największym wymiarze >7 cm lub o ≥1 z następujących cech:<br>- naciekający przeponę, śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przełyk, rozwidlenie tchawicy lub trzon kręgu,<br>- guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie innego płata tego samego płuca. |

a Rzadkie, powierzchownie rozprzestrzeniające się guzy o dowolnym wymiarze z naciekiem ograniczonym do ściany oskrzela (również oskrzela głównego) są także klasyfikowane jako T1a.

b Pojedynczy rak gruczołowy ≤3 cm, głównie tapetujący przegrody międzypęcherzykowe, z naciekiem ≤5 mm w jednym z ognisk.

## Tab. 4. Klasyfikacja TNM (edycja 8. z 2017 r.) w niedrobnokomórkowym raku płuca - cecha N (przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych) [MP 2024].

| Akronim | Charakterystyka |
|---|---|
| Nx | nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych |
| N0 | nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych |
| N1 | przerzuty w węzłach przyoskrzelowych lub wnękowych po stronie guza lub ich bezpośrednie naciekanie |
| N2 | przerzuty w węzłach śródpiersiowych po stronie guza i/lub w węzłach pod ostrogą główną |
| N3 | przerzuty w przeciwległych węzłach wnękowych lub śródpiersiowych<br>przerzuty w węzłach nadobojczykowych |

## Tab. 5. Klasyfikacja TNM (edycja 8. z 2017 r.) w niedrobnokomórkowym raku płuca - cecha M (przerzuty odległe) [MP 2024].

| Akronim | Charakterystyka |
|---|---|
| Mx | nie można ocenić obecności przerzutów odległych |
| M0 | nie stwierdza się przerzutów odległych |
| M1a | odrębne ognisko lub ogniska raka w drugim płucu<br>ogniska raka w opłucnej lub w osierdziu lub wysięk nowotworowy w jamie opłucnej lub jamie osierdzia[c] |
| M1b | pojedyncze przerzuty odległe (poza klatką piersiową)[d] |
| M1c | mnogie przerzuty odległe (poza klatką piersiową) w jednym lub wielu narządach |

c Zazwyczaj płyn w jamie opłucnej lub jamie osierdzia w przebiegu raka płuca ma charakter nowotworowy. U niewielkiej części chorych badania mikroskopowe płynu z jamy opłucnej lub jamy osierdzia nie wykazują obecności komórek nowotworu, płyn nie zawiera krwi i nie ma charakteru wysięku. Jeśli nie ma przesłanek klinicznych do wiązania wysięku z nowotworem, obecność płynu w jamie opłucnej lub jamie osierdzia nie ma wpływu na stopień zaawansowania nowotworu.

d Dotyczy także pojedynczego, odległego (nieregionalnego) węzła chłonnego.

**Tab. 6. Stopnie zaawansowania raka płuca (edycja 8. TNM z 2017 r.) [MP 2024]**

| Stopień | T | N | M |
|---|---|---|---|
| rak utajony | x | 0 | 0 |
| stopień 0 | is | 0 | 0 |
| stopień IA1 | 1(mi) | 0 | 0 |
| | 1a | 0 | 0 |
| stopień IA2 | 1b | 0 | 0 |
| stopień IA3 | 1c | 0 | 0 |
| stopień IB | 2a | 0 | 0 |
| stopień IIA | 2b | 0 | 0 |
| stopień IIB | 1a, 1b, 1c | 1 | 0 |
| | 2a | 1 | 0 |
| | 2b | 1 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 |
| stopień IIIA | 1a, 1b, 1c | 2 | 0 |
| | 2a, 2b | 2 | 0 |
| | 3 | 1 | 0 |
| | 4 | 0, 1 | 0 |
| stopień IIIB | 1a, 1b, 1c | 3 | 0 |
| | 2a, 2b | 3 | 0 |
| | 3 | 2 | 0 |
| | 4 | 2 | 0 |
| stopień IIIC | 3 | 3 | 0 |
| | 4 | 3 | 0 |
| stopień IVA | dowolny | dowolny | 1a, 1b |
| stopień IVB | dowolny | dowolny | 1c |

**Tab. 7. Stopień złośliwości raka płuca [Szczeklik 2024]**

| G | Charakterystyka |
|---|---|
| Gx | Nie można ocenić stopnia złośliwości |
| G1 | Rak dobrze zróżnicowany |
| G2 | Rak średnio zróżniocowany |
| G3 | Rak nisko zróżnicowany |
| G4 | Rak niezróżnicowany |

## 2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Rak płuc jest główną przyczyną śmiertelności z powodu raka w Europie (zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet), stanowiąc ponad 20% wszystkich zgonów z powodu raka. Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) mają agresywną chorobę ze złym rokowaniem, które pogarsza się, gdy diagnoza jest w zaawansowanym stadium; w przypadku diagnozy w stadium IV 3-letni wskaźnik przeżycia szacuje się na zaledwie 5,9%.

Rak płuca jest rozpoznawany zazwyczaj w zawansowanym stadium. Miarą trudności we wczesnym rozpoznawaniu jest odsetek chorych leczonych chirurgicznie, stanowiący 16%, a w Polsce około 10% [Onkonet.pl].

Na wczesnych etapach raka płuca zazwyczaj nie występują żadne objawy ani symptomy. Objawy rozwijają się w miarę postępu choroby i często obejmują kaszel i duszność [ESMO 2020]. Inne objawy obejmują: kaszel, który nie ustępuje po 2 lub 3 tygodniach, długotrwały kaszel, który się nasila, infekcje klatki piersiowej, które powracają, odkrztuszanie krwi (krwioplucie), ból lub cierpienie podczas oddychania lub kaszlu, uporczywą duszność, uporczywe zmęczenie lub brak energii, utratę apetytu lub niewyjaśnioną utratę wagi [NHS 2022] (patrz Tab. 1).

**Tab. 8. Najczęstsze objawy raka płuc [NHS 2022].**

| | | |
|---|---|---|
| **Objawy raka płuc** | Oddechowy | Kaszel<br>Duszność<br>Infekcje klatki piersiowej<br>Krwioplucie<br>Uporczywa duszność |
| | Ból | Ból lub cierpienie podczas oddychania lub kaszlu |
| **Niespecyficzne objawy raka płuc** | Pogorszenie ogólnego stanu | Uporczywe zmęczenie<br>Brak energii<br>Utrata apetytu<br>Utrata masy ciała |

W NDRP zidentyfikowano kilka czynników powodujących uzależnienie od onkogenów: [Eldrige 2022, Planchard 2020, Hendriks 2023, O'Leary 2019, Barlesi 2016, Frisone 2020, Roviello 2021, Cardarella 2013, Lin 2014, Mendoza 2019, Bustamante 2019]

- Mutacje BRAF typu „aktywator" powodują konstytutywną aktywację sygnalizacji szlaku MAPK, co skutkuje niekontrolowanym wzrostem i proliferacją komórek.
- Mutacje BRAF wydają się wzajemnie wykluczać mutacje EGFR i KRAS oraz rearanżacje ALK i ROS1.
- BRAFV600, mutacja występująca w kodonie 600, jest najczęstszą mutacją BRAF, przy czym mutacje BRAFV600E (zamiana waliny na kwas glutaminowy) stanowią połowę wszystkich przypadków.

Mutacja BRAFV600 może być negatywnym czynnikiem prognostycznym związanym ze słabym przeżyciem w NDRP: [Eldrige 2022, Planchard 2020, Hendriks 2023, O'Leary 2019, Barlesi 2016, Frisone 2020, Roviello 2021, Cardarella 2013, Lin 2014, Mendoza 2019, Bustamante 2019]

- Pomimo tego, że charakterystyka kliniczna BRAF-MT NDRP jest słabo zdefiniowana ze względu na małą liczbę pacjentów, mutacje BRAF mogą często występować jako gruczolakorak z histologicznie agresywnym mikropapilarnym wzorem wzrostu.
- Ze względu na rzadkość występowania choroby, dane dotyczące biomarkera mutacji BRAFV600/V600E jako czynnika prognostycznego u pacjentów z zaawansowanym NDRP są ograniczone, a wyniki przedstawione w literaturze niespójne.

- Nowotwory BRAFV600E-MT są związane z agresywnym fenotypem, złym rokowaniem i brakiem chemiowrażliwości na chemioterapię opartą na platynie.

**Przebieg naturalny [Szczeklik 2024]**

Rak gruczołowy (*adenocarcinoma*) - stanowi około 40% pierwotnych nowotworów płuca w Polsce. Lokalizuje się głównie w obwodowych częściach płuc. Ma kilka podtypów o różnym przebiegu klinicznym. W mniejszym stopniu związany jest z paleniem tytoniu i częściej występuje u kobiet. Obserwuje się wzrost jego udziału wśród nowotworów płuca.

Rak płaskonabłonkowy (*squamous cell carcinoma*) - około 30% przypadków w Polsce. Lokalizuje się głównie w dużych oskrzelach, silnie związany z paleniem tytoniu, częściej u mężczyzn. Rozwija się powoli, często powodując zwężenie oskrzeli i zmiany zapalne.

Rak wielkokomórkowy (*large cell carcinoma*) - najrzadszy (<10%), zbudowany z dużych komórek, czasem z cechami neuroendokrynnymi. Często rozpoznawany w zaawansowanym stadium, przebieg podobny do raka gruczołowego.

Rak drobnokomórkowy (*small cell lung cancer*) - około 15% przypadków, najsilniej związany z paleniem tytoniu. Charakteryzuje się agresywnym wzrostem, wczesnym rozsiewem do węzłów chłonnych i narządów odległych. Często towarzyszą mu objawy paranowotworowe o charakterze endokrynologicznym i neurologicznym. Najczęściej lokalizuje się przy wnęce płuca.

**Rokowanie**

Rak płuca należy do najgorzej rokujących nowotworów - odsetek 5-letnich przeżyć ogółu chorych wynosi 10-15% [Szczeklik 2024]. 5-letnie przeżycie chorych z NDRP i DRP w IV stadium zaawansowania (przerzuty odległe) wynosi odpowiednio 7% i 3%. [RPR 2021]

Najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest wyjściowe zaawansowanie nowotworu, a w stadium rozsiewu - stan sprawności i ubytek masy ciała. Spośród chorych poddanych doszczętnej resekcji miąższu płucnego 5 lat przeżywa jedynie 40-50%, nieco w dużym stopniu składają się zgony z innych przyczyn (nowotwory wtórne, choroby układu krążenia-naczyniowego, POChP). Odsetek 5-letnich przeżyć po leczeniu operacyjnym w stopniach I i IIIA wynosi odpowiednio 60-80%, 40-50% i 15-26%. U chorych po radykalnej chemio- lub chemioradioterapii odsetek 5-letnich przeżyć wynosi ~8% (40% po zastosowaniu do leczenia konsolidującej immunoterapii). U chorych z rozsiewem nowotworu i niepoddających się paliatywnemu leczeniu medianę czasu przeżycia uzyskuje się w granicach 10-12 miesięcy, a 5-letnie przeżycia należą do rzadkości. Istotnie lepsze wyniki się uzyskuje, stosując immunoterapię lub terapie ukierunkowane na tzw. „aktywujące" zaburzenia molekularne - leczenie celowane [Szczeklik 2024].

Dostępne dane dotyczące znaczenia prognostycznego obecności mutacji BRAF w porównaniu z innymi onkogennymi postaciami niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) są nadal ograniczone. W jednym z badań obejmującym pacjentów z nieoperacyjnym gruczolakorakiem płuca w stadium IIIB/IV, u których stwierdzono mutację BRAF V600 (n = 520), odnotowano 3-letnie przeżycie całkowite (OS) na poziomie 23,6%. Dla porównania, u pacjentów z mutacją EGFR, 3-letnie OS wyniosło 38,1%, natomiast u chorych z mutacją KRAS było to 12,8% [Baik 2017].

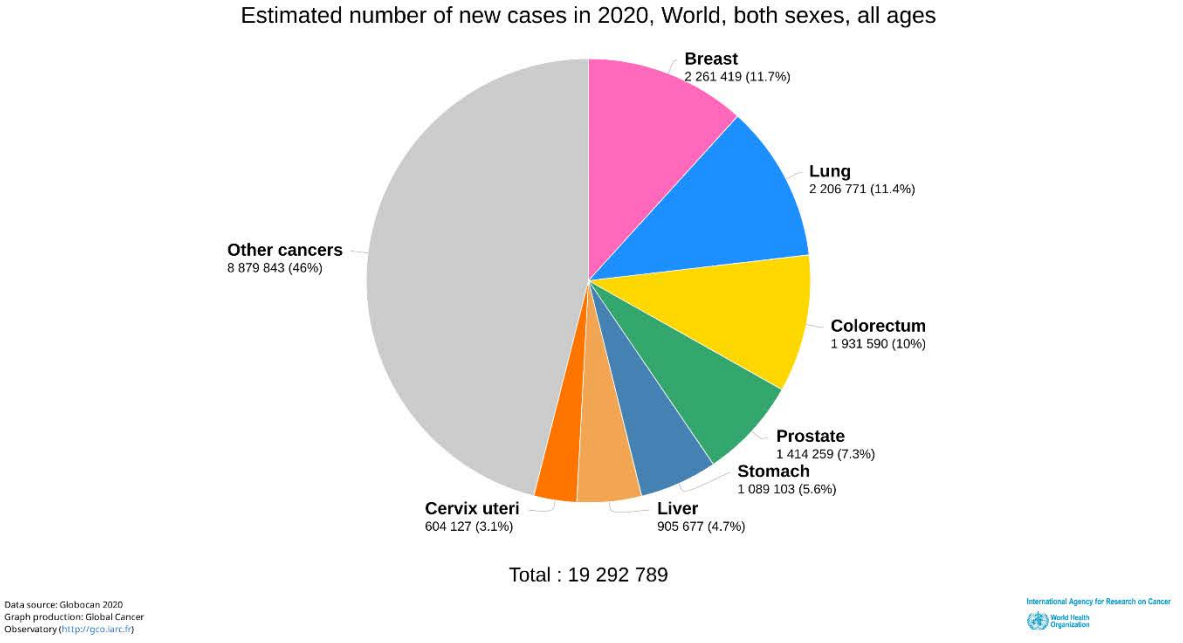
Ponadto wyniki francuskiego badania National Cancer Institute wskazały, że mediana OS u pacjentów z NDRP z aktywującymi mutacjami BRAF wyniosła 13,8 miesiąca, podczas gdy u pacjentów z mutacją KRAS mediana OS wynosiła 11,7 miesiąca. Z kolei mediana OS dla pacjentów z mutacją EGFR (nieosiągnięta w trakcie badania) oraz u osób z rearanżacją ALK (20,7 miesiąca) była znacząco wyższa [Baik 2017].

Warto podkreślić, że powyższe badania obejmowały heterogenne grupy pacjentów, co utrudnia jednoznaczną interpretację wyników. W związku z tym konieczne są dalsze, bardziej szczegółowe badania, które pozwolą lepiej określić znaczenie prognostyczne mutacji BRAF w NDRP [Baik 2017].

# 2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Według Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) w 2020 r. rak płuca stanowił 11,4% wszystkich nowych diagnoz raka, co czyni go drugim najczęściej występującym nowotworem po raku piersi [IARC 2023] (Rys. 3). Ogólne wskaźniki zachorowalności na raka płuca różnią się znacznie w zależności od kraju, odzwierciedlając różnice w trendach palenia tytoniu. Zachorowalność jest najwyższa w krajach rozwiniętych gospodarczo, w których palenie tytoniu osiągnęło szczyt kilkadziesiąt lat temu, chociaż wskaźniki te w większości osiągnęły już szczyt i spadają. W krajach o niskich i średnich dochodach, znajdujących się na późniejszych etapach epidemii tytoniu, zarówno zachorowalność na raka płuc, jak i umieralność rosną [Leiter 2023].

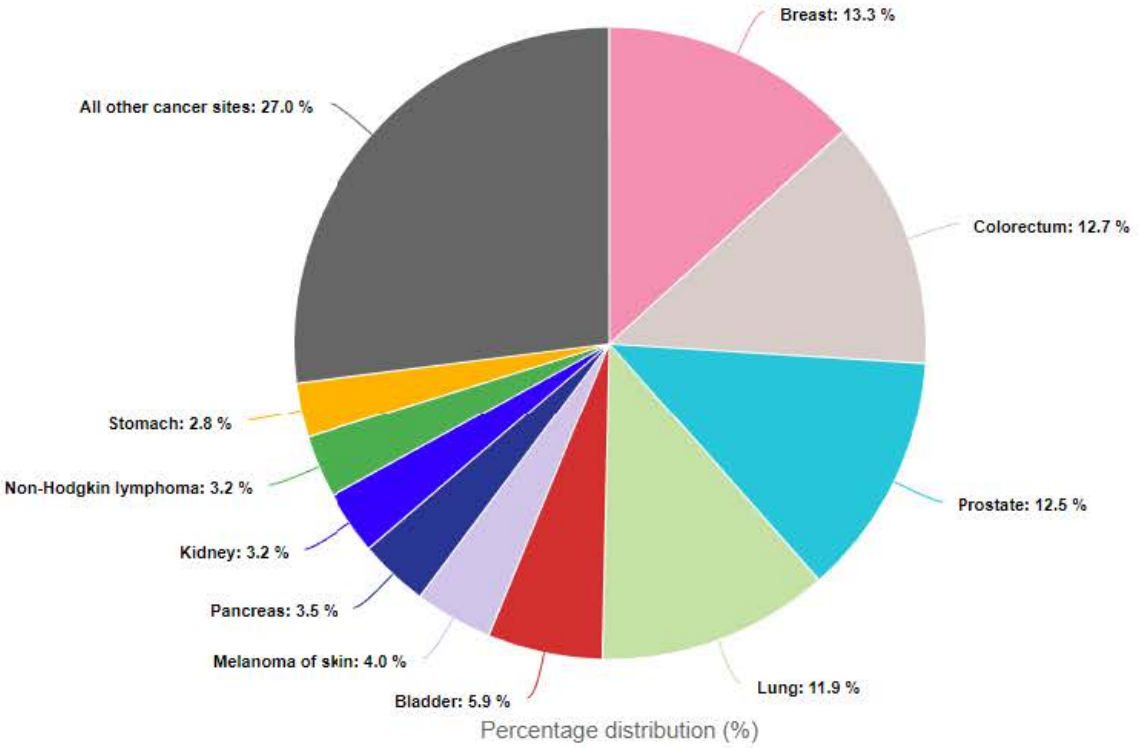
**Rys. 3. Szacowana zachorowalność na nowotwory w 2020 r. - rozkład procentowy - na całym świecie, z uwzględnieniem obu płci i wszystkich grup wiekowych.**




Według Europejskiego Systemu Informacji o Raku, w 2020 r. w krajach UE-27 rak płuca stanowił 11,9% wszystkich nowych diagnoz nowotworowych (z wyłączeniem nieczerniakowych

nowotworów skóry), co czyni go czwartym najczęściej występującym nowotworem po raku prostaty, piersi i jelita grubego (Rys. 4) [IARC 2023].

**Rys. 4. Szacowana zachorowalność na nowotwory w 2020 r. - rozkład procentowy - UE-27, z uwzględnieniem obu płci i wszystkich grup wiekowych [ECIS 2022]**

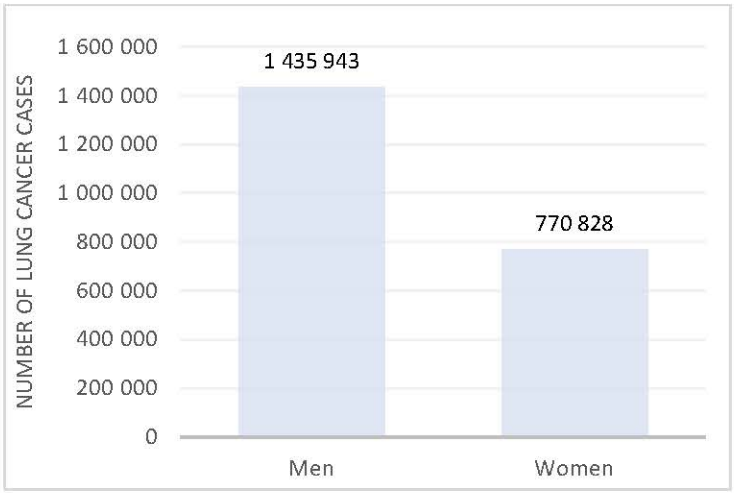



Rak płuca zajmuje pierwsze miejsce pod względem zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe na świecie [Onkonet.pl]. Charakteryzuje się wysoką śmiertelnością. Jest to jeden z najpoważniejszych problemów zdrowotnych w Polsce. Co roku diagnozuje się go u prawie 22 000 osób, a liczba ta systematycznie rośnie, szczególnie wśród kobiet. Od kilku lat nowotwór płuca jest główną przyczyną zgonów wśród mężczyzn, a ostatnio również u kobiet - wyprzedzając raka piersi [Zwrotnik Raka].

Wśród kobiet w Europie wskaźniki zachorowalności na raka płuca nadal rosną, z wyjątkiem Wielkiej Brytanii, Danii i Holandii, gdzie wskaźniki u kobiet ustabilizowały się lub spadają, prawdopodobnie odzwierciedlając wczesny szczyt palenia tytoniu wśród kobiet w tych krajach [Leiter 2023].

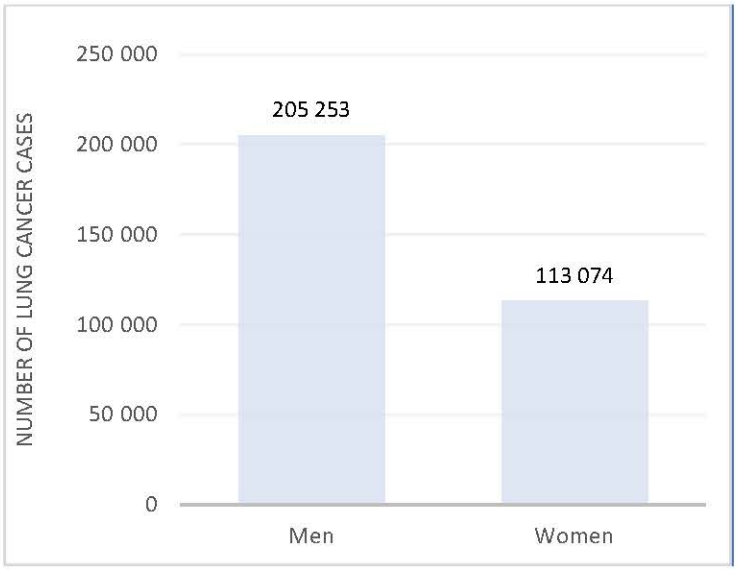
W 2020 r. rak płuca był pierwszym po raku prostaty najczęściej diagnozowanym nowotworem u mężczyzn na świecie, odpowiadając za 1 435 943 nowych przypadków, oraz trzecim najczęściej diagnozowanym nowotworem u kobiet po raku piersi i jelita grubego, odpowiadając za 770 828 nowych przypadków (Rys. 5) [IARC 2023].

**Rys. 5. Szacowana liczba nowych przypadków raka płuc na świecie w 2020 r.**



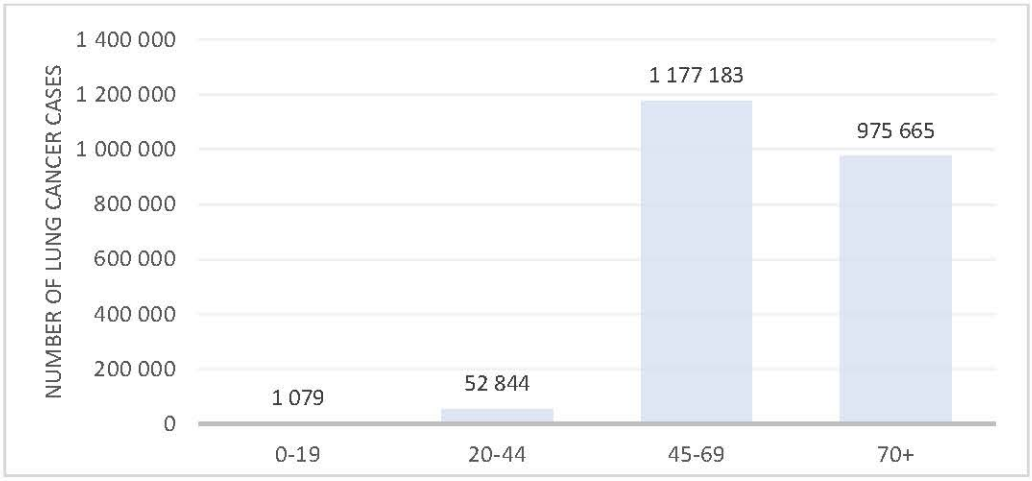

W krajach UE-27 w 2020 r. rak płuca był drugim najczęściej diagnozowanym nowotworem u mężczyzn po raku prostaty, odpowiadając za 205 253 nowych przypadków, oraz trzecim najczęściej diagnozowanym nowotworem u kobiet po raku piersi i jelita grubego, odpowiadając za 113 074 nowych przypadków (Rys. 6) [IARC 2023].

**Rys. 6. Szacowana liczba nowych przypadków raka płuc w UE-27 w 2020 r.**



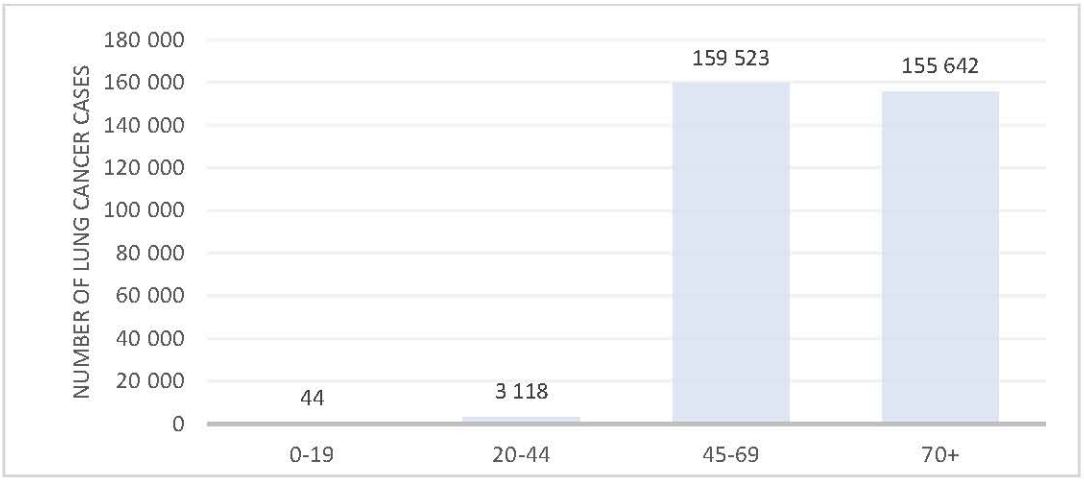

Zdecydowana większość przypadków raka płuc na całym świecie występuje u osób w wieku powyżej 45 lat, a dokładniej w wieku od 45 do 69 lat. W tym przedziale wiekowym rak płuca jest drugim najczęściej występującym nowotworem po raku piersi, podczas gdy jest pierwszym najczęściej diagnozowanym u pacjentów po 70 roku życia (Rys. 7) [Eldrige 2022].

**Rys. 7. Szacowany rozkład nowych przypadków raka płuc na świecie w 2020 r. - według grup wiekowych.**




Zachorowalność na raka płuc jest silnie związana z wiekiem, przy czym wyższe wskaźniki zachorowalności występują u osób starszych, a zdecydowana większość przypadków ma powyżej 45 lat (Rys. 8) [IARC 2023].

**Rys. 8. Szacowany rozkład nowych przypadków raka płuca w UE-27 w 2020 r. - według grup wiekowych.**




Obecnie około 28% dorosłych kobiet w Polsce pali tytoń - to jeden z najwyższych wskaźników w Europie. Tymczasem aż 90% nowotworów płuca jest bezpośrednio związanych z paleniem papierosów [Zwrotnik Raka].

Dane epidemiologiczne dla Polski zaprezentowano w oparciu o Krajowy Rejestr Nowotworów, które raportują dane za 2023 rok [KRN]. Zgodnie z nimi liczba nowych przypadków nowotworu płuca i oskrzeli (ICD10: C.34) wyniosła 21 045 (55/100 000), w tym 12 254 (77/100 000) wśród mężczyzn i 8 791 (40/100 000) wśród kobiet. Z jego powodu zmarło łącznie 22 155 (59/100 000) osób (Tab. 9).

Według KRN w 2022 roku rak płuca stanowił 9,2% wszystkich zachorowań na nowotwory wśród kobiet i 13,7% wśród mężczyzn [Raport 2025]. Niepokojący jest dodatkowo fakt, że w większości przypadków nowotwór ten diagnozuje się w zaawansowanych stadiach, co

prowadzi do wysokiej śmiertelności. Pięcioletnie przeżycie w Polsce wynosi zaledwie 10-15% i jest niższe od średniej europejskiej [Zwrotnik Raka, KRN].

**Tab. 9. Krajowy Rejestr Nowotworów - dane za 2023 r.**

| | Wartości bezwzględne | | | Wartości na 100 000 os. | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | K | M | K + M | K | M | K + M |
| **Epidemiologia** | | | | | | |
| **zapadalność** | 8 791 | 12 254 | 21 045 | 40,08 | 77,01 | 55,00 |
| **zgony** | 8 602 | 13 553 | 22 155 | 39,11 | 87,89 | 58,66 |

K - kobiety; M - mężczyźni.

W 2022 roku chorobowość 3-letnia (2020-2022) raka tchawicy, oskrzela i płuca (ICD-10: C33-34, dane dotyczące chorobowości wyłącznie raka płuca nie są raportowane oddzielnie w GLOBOCAN, dlatego wykorzystano kategorie C33-C3) na świecie wynosiła 2 514 730, natomiast chorobowość 5-letnia (2018-2022) — 3 221 461 (Tab. 8) [Globocan 2022]. Odpowiednio, dane raportowane dla Polski wyniosły: 30 395 w przypadku chorobowości 3-letniej oraz 38 733 w przypadku chorobowości 5-letniej. Zgodnie z danymi raportowanymi w Mapach Potrzeb Zdrowotnych, chorobowość na nowotwór złośliwy tchawicy, oskrzeli i płuc, raportowana dla 2019 roku, wyniosła 78,8/100 000 mieszkańców, odpowiednio 112/100 000 w przypadku mężczyzn i 47,7/100 000 w przypadku kobiet [Mapy Potrzeb Zdrowotnych].

**Tab. 10. Chorobowość nowotworów złośliwych nerki na świecie i w Polsce.**

| Chorobowość | 5-letnia (2018-2022) | 3-letnia (2019-2022) | Roczna (2022) |
|---|---|---|---|
| **Świat** | | | |
| Mężczyźni | 1 898 235 | 1 500 339 | 783 326 |
| Kobiety | 1 323 226 | 1 014 391 | 494 661 |
| Ogółem | 3 221 461 | 2 514 730 | 1 277 987 |
| **Polska** | | | |
| Mężczyźni | 22 776 | 18 088 | 9 501 |
| Kobiety | 15 957 | 12 307 | 6 038 |
| Ogółem | 38 733 | 30 395 | 15 539 |

*Źródło: Globocan 2022*

Nowotwór płuca staje się coraz większym zagrożeniem dla kobiet w Polsce. W ciągu ostatnich lat liczba zachorowań wśród kobiet wzrosła niemal dwukrotnie, co czyni go najczęstszą przyczyną zgonów nowotworowych w tej grupie. Od 2000 roku liczba nowo rozpoznanych przypadków raka płuca u mężczyzn zmalała o 22%, tymczasem u kobiet wzrosła aż o 95% [Zwrotnik Raka].

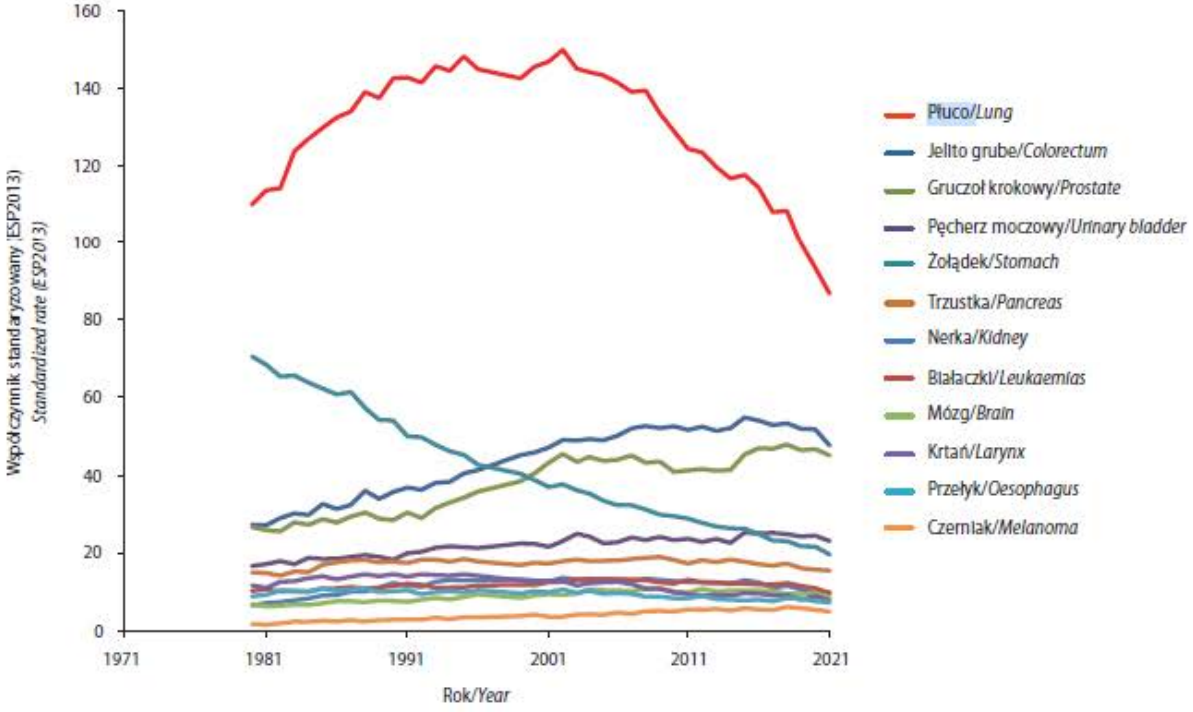
W północno-zachodniej części Polski występuje najwięcej przypadków zachorowania na raka płuc na 100 000 mieszkańców, jednak to w regionach południowo-wschodnich częściej stosuje się nowe metody leczenia, takie jak immunoterapia i terapia celowana [OECD 2025].

W 2021 roku rak płuca należał do najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet, stanowiąc odpowiednio 14,6% wszystkich przypadków u mężczyzn oraz 9,4% u kobiet. U mężczyzn i kobiet w 2021 roku największy odsetek zgonów

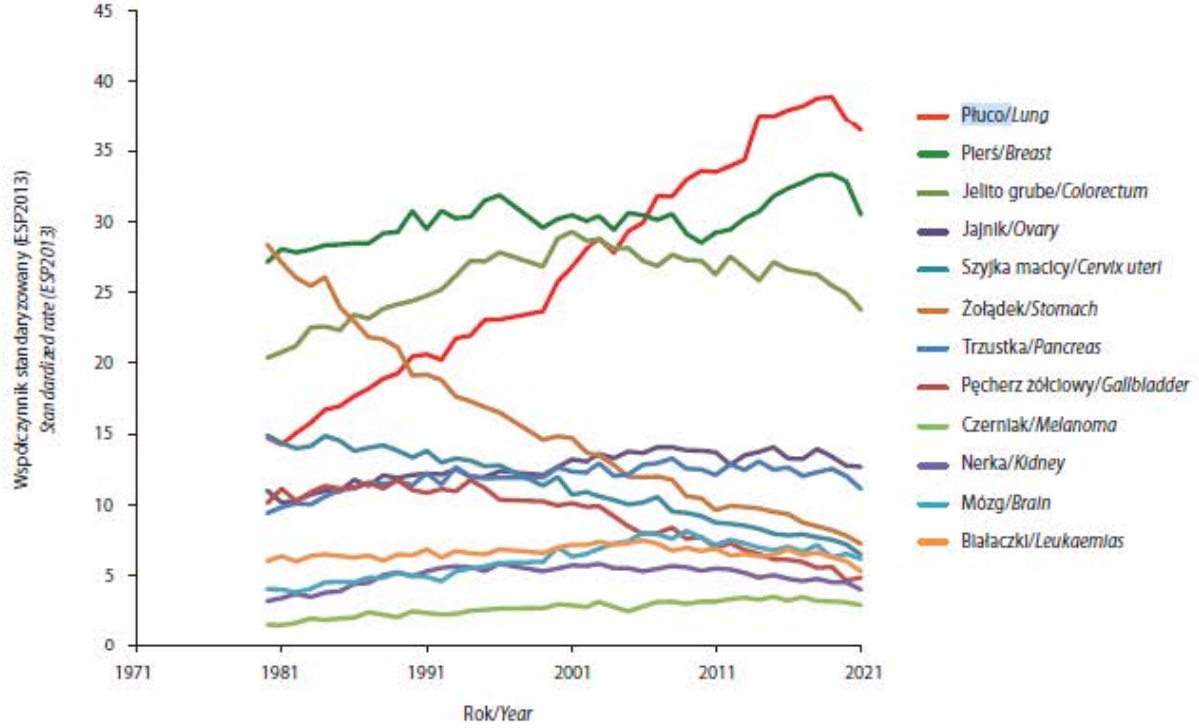
nowotworowych stanowiły zgony z powodu raka płuca i wyniosły odpowiednio 26% i 18%. [Didkowska 2023].

Obostrzenia pandemiczne z 2020 roku oraz skutki pandemii w 2021 roku (ponad 91 tys. zgonów z powodu COVID-19) zaburzyły dotychczas obserwowane trendy. Od 2013 roku zachorowalność mężczyzn charakteryzuje się malejącym trendem, natomiast wśród kobiet utrzymuje się wzrost zachorowalności, chociaż wolniejszy niż wcześniej. Umieralność u obu płci wykazywała nadal malejącą tendencję, przy czym wyraźny spadek umieralności w latach 2020 i 2021 należy tłumaczyć negatywnym wpływem pandemii na populację Polski [Didkowska 2023].

**Rys. 9. Trendy umieralności na najczęstsze nowotwory złośliwe u mężczyzn w Polsce w latach 1980-2021.**



**Rys. 10. Trendy umieralności na najczęstsze nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce w latach 1980-2021.**




Od 2012 r. liczba potencjalnie utraconych lat życia spadła o 23%. Liczba potencjalnie utraconych lat życia w Polsce zmniejszyła się w przypadku wszystkich rodzajów nowotworów. Chociaż wskaźnik ten spadł o 36% od 2012 r., za większość potencjalnie utraconych lat życia w 2021 r. odpowiadał rak płuc - 314 lat na 100 000 mieszkańców [OECD 2025].

W 2021 roku w Polsce liczba zgonów z powodu raka płuca, których można było uniknąć głównie dzięki działaniom profilaktycznym, wyniosła 27 na 100 000 kobiet (to o 30% więcej niż średnia unijna) oraz 57 na 100 000 mężczyzn (29% powyżej średniej UE). W latach 2011-2021 wskaźnik ten wzrósł o 0,6% wśród kobiet, natomiast wśród mężczyzn spadł aż o 35%, co przewyższało średni spadek obserwowany w całej Unii Europejskiej. Dane te potwierdzają pozytywny wpływ polityki ograniczającej palenie tytoniu w ostatnich dekadach. [OECD 2025].

**NDRP**

W przypadku pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) mediana OS i wskaźniki przeżycia były historycznie niskie.

Na podstawie bazy danych SURVMARK-2 (z Kanady, Danii, Irlandii, Norwegii i Wielkiej Brytanii) 3-letni wskaźnik przeżycia dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) zdiagnozowanych z chorobą miejscową (stadium I) oszacowano na 77,1% w porównaniu z 23,0% dla pacjentów z rakiem, który rozprzestrzenił się na regionalne węzły chłonne (stadium III). Jeśli choroba zostanie zdiagnozowana w stadium przerzutowym (stadium IV), 3-letni wskaźnik przeżycia będzie jeszcze niższy i oszacowany na około 5,9%. Dlatego prawdopodobieństwo przeżycia wzrasta, jeśli rak zostanie wykryty we wczesnym stadium [Arnold 2019] (patrz Tab. 11).

**Tab. 11. Wskaźniki 3-letniego przeżycia w raku płuca niedrobnokomórkowego według stadium w chwili rozpoznania (2010-2014) [Arnold 2019].**

| Stopień diagnozy | TNM | Trzyletni względny wskaźnik przeżycia (%)[a] |
|---|---|---|
| Zlokalizowany (ograniczony do miejsca pierwotnego, małego guza) | I | 77,1% |
| Zlokalizowany, ale większy rozmiar guza i/lub rozprzestrzenienie się na regionalne węzły chłonne | II | 56,9% |
| Regionalne (rozprzestrzeniające się na regionalne węzły chłonne) | III | 23,0% |
| Odległy (rak dał przerzuty) | IV | 5,9% |

a średnie 3-letnie wskaźniki przeżycia (Kanada, Dania, Irlandia, Norwegia, Wielka Brytania)

W Stanach Zjednoczonych, według Narodowego Instytutu Raka, 5-letnie przeżycie w latach 2008-2014 wyniosło 24% u wszystkich pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i 5,5% u pacjentów z przerzutami odległymi [Howlader 2021].

[redacted]

Rak płuca jest czwartym najczęstszym nowotworem w Europie odpowiadając za 11,9% wszystkich nowych rozpoznań w 2020 roku oraz główną przyczyną zgonów nowotworowych - stanowi ponad 20% wszystkich zgonów onkologicznych [ECIS 2022, Medscape]. Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi 85% przypadków raka płuca z zakresem od 80 do 90% [Planchard 2020]. Około 2-4% pacjentów z NDRP posiada mutacje genu BRAF, przy czym większość tych mutacji (około 85%) występuje w gruczolakorakach [Baik 2017]. Mutacje BRAF obserwuje się w egzonie 11 lub egzonie 15. Najczęstsze mutacje dotyczą kodonu 600 (BRAFV600), z czego prawie połowa przypadków to mutacja BRAFV600E - substytucja waliny na kwas glutaminowy [Mendoza 2019]. Mutacje BRAFV600E stanowią około 50% wszystkich mutacji BRAF w raku płuca [Litvak 2014], co oznacza, że 2% wszystkich przypadków NDRP dotyczy pacjentów z mutacją BRAFV600E-MT.

Ze względu na rzadkość występowania choroby, istnieje niewiele solidnych danych badających mutację BRAF V600E/V600 jako negatywny biomarker prognostyczny u pacjentów z zaawansowanym rakiem płuca niedrobnokomórkowego (NDRP). Historia naturalna raka płuca niedrobnokomórkowego z mutacjami BRAFV600E/V600 w porównaniu z dzikim typem BRAF (BRAF-WT) nie jest jasna, a wyniki w literaturze są sprzeczne [Marchetti 2011, Cardarella 2013, Wiesweg 2021, Couraud 2019, Rihawi 2019, Perrone 2022, Tan 2018, Mu 2020, Myall 2019, Dagogo-Jack 2019].

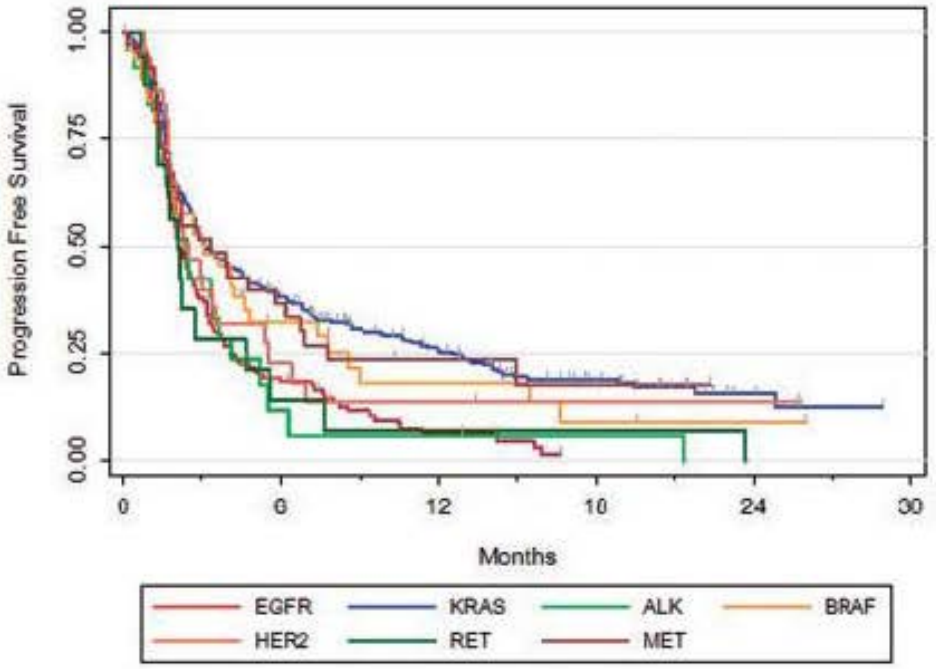
W retrospektywnym badaniu 331 pacjentów z NDRP w latach 1996-2006 (310 pacjentów z BRAF-WT i 21 pacjentów z BRAF V600E-MT), przeżycie wolne od choroby (DFS) było znacznie krótsze u pacjentów z BRAFV600E-MT (15,2 miesiąca) w porównaniu do pacjentów z BRAF-WT (52,1 miesiąca; $p<0,001$) [Marchetti 2011].

Ponadto w retrospektywnym badaniu wykazano, że odpowiedź na chemioterapię opartą na platynie u pacjentów z mutacją BRAF V600E jest gorsza w porównaniu z pacjentami z

mutacją BRAF inną niż V600E, chociaż nie osiągnięto istotności statystycznej [Cardarella 2013].

W retrospektywnym badaniu pacjentów otrzymujących monoterapię ICI z powodu zaawansowanego NDRP z co najmniej jedną onkogenną mutacją czynnika sprawczego, opublikowanym przez Mazieres i wsp. 2019, mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 2,8 miesiąca [95% CI 2,5-3,1] w całej kohorcie, 3,1 miesiąca dla BRAF (N=43 pacjentów) i wahała się od 2,1 miesiąca dla RET i EGFR do 3,4 miesiąca dla MET. Liczebność próby jest jednak niewielka [Mazieres 2019] (Rys. 11).

**Rys. 11. Przeżycie wolne od progresji u pacjentów z zaawansowanym NDRP w zależności od wykrytych mutacji [Mazieres 2019].**




PFS był liczbowo krótszy w podgrupie V600E (1,8 miesiąca) w porównaniu z innymi mutacjami BRAF (4,1 miesiąca), ale różnica nie była istotna statystycznie (p = 0,20) [Mazieres 2019]. W innym badaniu PFS był dłuższy u pacjentów z BRAFV600E (13 miesięcy) w porównaniu z pacjentami z BRAF bez V600E (6 miesięcy) [Perrone 2022], jednak wyniki te należy interpretować ostrożnie ze względu na stosowanie terapii celowanych u pacjentów z BRAFV600E-MT, co pozytywnie wpłynęło na wyniki.

Podobnie jak w przypadku OS, dowody na obecność mutacji BRAF jako negatywnego czynnika prognostycznego w odniesieniu do nawrotów i progresji są bardzo ograniczone i obarczone błędem metodologicznym. Dowody są niejednoznaczne ze względu na sprzeczne wyniki w literaturze. Chociaż mutacja BRAF jest ogólnie wykazywana jako negatywny czynnik prognostyczny pod względem nawrotów i progresji w NDRP, jednak niewielka liczebność próby uniemożliwia wyciągnięcie ostatecznych wniosków na temat prognostycznego znaczenia mutacji BRAF w NDRP.

W Tab. 12 podsumowano liczebność populacji docelowej, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem. Liczebność oszacowano w oparciu o dane literaturowe oraz dane raportowane w badaniu COGNOSCO – badanie przeprowadzone wśród lekarzy z Polski (lekarzy leczących pacjentów z rakiem płuca). Brak jest danych epidemiologicznych raportujących rozpowszechnienie mutacji BRAFV600E w podziale na stadia zaawansowania NDRP. W związku z tym liczebność populacji w stadium zaawansowanym/przerzutowym oszacowano pośrednio, w oparciu o strukturę stadiów choroby raportowaną w populacji ogólnej NDRP oraz dane eksperckie (COGNOSCO).

**Tab. 12. Oszacowanie liczebności populacji docelowej.**

| Populacja | Odsetek | Liczebność populacji - nieleczeni | Źródło |
|---|---|---|---|
| dorośli z rakiem płuc (ICD-10 C34) | - | 21 045 | KRN, liczba przypadków w 2023 roku |
| NSCL | [redacted] | [redacted] | COGNOSCO |
| Stadium przerzutowe | [redacted] | [redacted] | COGNOSCO |
| Mutacja BRAF600 | 3,5% | 279 | NICE Dabra+Tra |
| Mutacja BRAF600E | 50,0% | 139 | NICE Dabra+Tra |

# 2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Sposób leczenia ustala się w każdym przypadku indywidualnie w ramach wielodyscyplinarnego konsylium lekarskiego z udziałem specjalistów chirurgii klatki piersiowej, radioterapii onkologicznej, onkologii klinicznej i diagnostyki obrazowej. Wybór leczenia zależy od zaawansowania nowotworu, ale duże znaczenie ma też wydolność narządów i stan ogólny chorego. Wszyscy palący chorzy powinni otrzymać poradę antynikotynową i pomoc w wyjściu z nałogu, ponieważ kontynuowanie palenia istotnie pogarsza rokowanie [MP 2024].

**Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca**

**Diagnostyka i przygotowanie do leczenia: [Riely NCCN 2024]**

- Przed terapią należy określić podtyp histologiczny, wdrożyć poradnictwo antynikotynowe oraz opiekę paliatywną, która poprawia jakość życia w stadium przerzutowym.
- Wykonuje się profilowanie molekularne (badanie mutacji onkogennych) z użyciem biopsji i/lub osocza - możliwe połączenie obu metod.
- Zalecane jest badanie ekspresji PD-L1 u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NDRP w celu kwalifikacji do immunoterapii.

**Leczenie chirurgiczne i skojarzone: [Szczeklik 2024]**

- Stadium I-II: zaleca się doszczętną resekcję płuca (torakotomia lub VATS).
- Leczenie chirurgiczne może być uzupełnione o radio- chemo-, immunoterapię oraz leczenie celowane.

**Radioterapia: [Onkonet.pl]**

- Stosowana pooperacyjnie tylko w szczególnych przypadkach (np. dodatni margines, masywne zajęcie węzłów).
- Stadium IIIA: radioterapia + chemioterapia indukcyjna → operacja (jeśli remisja).
- Stadium IIIB: radioterapia samodzielna lub z chemioterapią jako leczenie radykalne.
- Stadium IV: radioterapia o charakterze paliatywnym.

**Chemioterapia:**

- Wskazana w przypadku rozsiewu, u pacjentów w dobrym stanie ogólnym [Szczeklik 2024].
- Może być stosowana jako leczenie indukcyjne przed operacją (w Polsce niestosowana rutynowo) oraz paliatywnie w stadium IV [Onkonet.pl].
- Typowe schematy: PN, PE, CD, PT, Pem/Cis, PG (GC), GemCarbo [Onkonet.pl].

**Metody wewnątrzoskrzelowe:**

- Stosowane u pacjentów z zaawansowanym NDRP: brachyterapia, fototerapia, krioterapia, elektrokoagulacja, laseroterapia, stenty [Szczeklik 2024].

**Immunoterapia: [Szczeklik 2024]**

- Leki: pembrolizumab, niwolumab (PD-1); atezolizumab, durwalumab (PD-L1); ipilimumab (CTLA-4).
- Skuteczne w I i kolejnych liniach, często zamiast lub razem z chemioterapią [Szczeklik 2024].

**Leczenie celowane - mutacja BRAF V600E: [Riely NCCN 2024]**

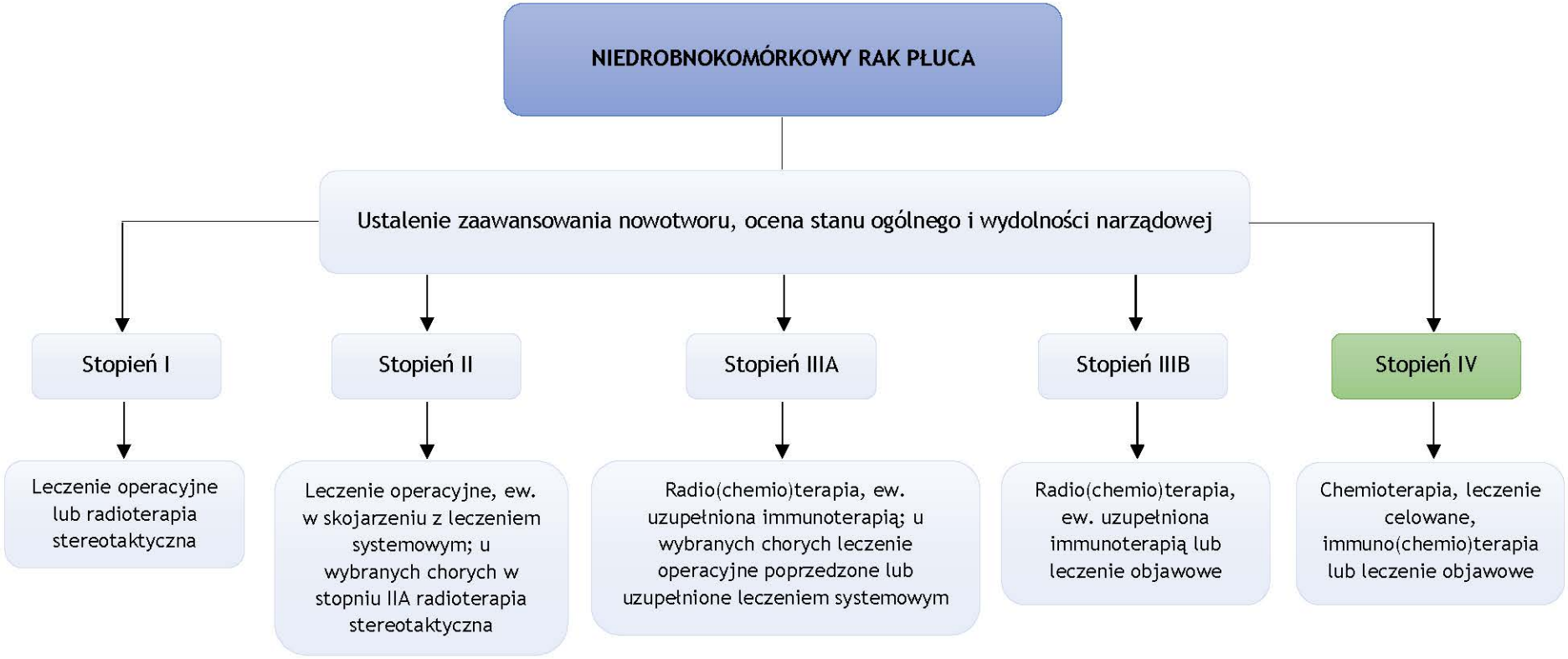
- Terapia I rzutu: dabrafenib + trametinib lub enkorafenib + binimetynib.
- W kolejnych liniach - te same kombinacje lub monoterapia (dabrafenib, wemurafenib) przy nietolerancji.
- Odpowiednie dla pacjentów z ECOG 0-4.
- Alternatywa: chemioterapia lub immunochemioterapia, również po progresji choroby po inhibitorze BRAF.

Wytyczne ESMO zalecają systematyczne badanie statusu mutacji BRAF V600 w zaawansowanym niepłaskonabłonkowym NDRP w celu przepisania BRAFi/MEKi. Terapia celowana inhibitorami BRAF/MEK z zastosowaniem dabrafenibu i trametynibu jest zalecana w leczeniu 1. i 2. linii (jeśli nie była wcześniej stosowana) u pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją BRAF V600-MT. Terapie niecelowane składające się z produktów immunoonkologicznych takich jak pembrolizumab i/lub chemioterapia oparta na platynie, są zalecane u pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją BRAF V600-MT wcześniej leczonych BRAFi/MEKi [Hendriks 2023, Onkopedia 2024, NCCN 2025].

Kilka europejskich wytycznych krajowych (np. Francja, Niemcy i Holandia), a także amerykańskie wytyczne NCCN, są zgodne z zaleceniami ESMO, sugerując stosowanie terapii

celowanej u kwalifikujących się pacjentów z zaawansowanym NDRP BRAF V600E-MT [Hendricks 2023, NCCN 2025, DGHO 2022, AWMF 2023, Couraud 2023].

**Rys. 12. Schamat postępowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca [Szczeklik 2024].**



# 2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 11.12.2025 r. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zidentyfikowano dokumenty wytycznych praktyki klinicznej następujących organizacji:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) [PTOK 2025];
- *European Society for Medical Oncology* (ESMO) [ESMO 2025];
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [NCCN 2025];
- *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) [ASCO 2025];
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [NICE 2024].

W Tab. 13 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

**Tab. 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| PTOK 2025 (Polska) | Wytyczne PTOK 2025 nie zawierają specyficznych rekomendacji terapeutycznych dla mutacji BRAF V600E; mutacja ta jest jedynie wymieniana w kontekście diagnostyki molekularnej i ogólnych zasad leczenia celowanego.<br><br>**Niedrobnokomórkowy rak płuca – leczenie w stopniu IV**<br>• U chorych na uogólnionego NDRP wybór leczenia zależy od charakterystyki klinicznej, patomorfologicznej i molekularnej nowotworu oraz stanu chorego (I, A).<br>• Chorzy z obecnością mutacji w genie EGFR w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać inhibitor kinazy tyrozynowej EGFR (zalecany ozymertynib) (I, A).<br>• Chorzy z rearanżacją genu ALK w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać inhibitor kinazy tyrozynowej ALK drugiej lub trzeciej generacji (I, A).<br>• Chorzy z rearanżacją genu ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać inhibitor kinazy tyrozynowej ROS1 (II, A).<br>• Chorzy z rearanżacją genu NTRK w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać larotrektynib lub entrektynib (II, A).<br>• Chorzy z obecnością ekspresji PD-L1 ≥ 50%, bez mutacji genu EGFR i rearanżacji genów ALK oraz ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać monoterapię pembrolizumabem, atezolizuambem lub cemiplimabem. Cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią u chorych z ekspresją PD-L1 ≥ 50% można rozważać w przypadku dużej masy lub dynamiki nowotworu (I, A).<br>• Chorzy z ekspresją PD-L1 < 50%, bez obecności mutacji genu EGFR i rearanżacji genów ALK oraz ROS1 w pierwszej linii leczenia powinni otrzymać pembrolizumab, niwolumab, cemiplimab lub durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z CHT lub CHT (schematy dwulekowe z cisplatyną), lub — w uzasadnionych sytuacjach — z karboplatyną, lub CHT jednolekową (I, A).<br>• W drugiej linii leczenia można rozważyć CHT (docetaksel lub pemetreksed), docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem, inhibitory EGFR u chorych, którzy nie otrzymali wymienych leków w pierwszej linii lub ozymertynib u chorych wcześniej leczonych inhibitorami EGFR pierwszej lub drugiej generacji (konieczne potwierdzenie mutacji T790M), inhibitory ALK przy rearanżacji genu ALK, immunoterapię (niwolumab lub atezolizumab), sotorasib przy mutacji G12C w genie KRAS, paliatywną RT albo leczenie objawowe (I, A).<br>• U wybranych chorych z pojedynczym przerzutem można rozważyć leczenie z założeniem radykalnym (III, B).<br>• W przypadku progresji w pojedynczej okolicy, przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu pod wpływem inhibitorów EGFR, ALK, ROS1, KRAS i NTRK oraz IT lub ICHT, można rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia w skojarzeniu z leczeniem miejscowym (resekcja lub RT) (III, B). |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| | • U chorych z przerzutami w kościach zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego (I, B).<br>• U chorych z dolegliwościami ze strony klatki piersiowej lub spowodowanych przerzutami w innych narządach należy rozważyć paliatywną RT (I, A).<br>• U chorych z nawracającym wysiękiem nowotworowym w opłucnej celowe jest wykonanie pleurodezy z użyciem talku (II, A).<br>*Jakość dowodów naukowych*<br>*I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją*<br>*II – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez doboru losowego)*<br>*III – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych*<br>*IV – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub oparte na opiniach ekspertów*<br>*Kategorie rekomendacji*<br>*A – Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej*<br>*B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej*<br>*C – Wskazania określane indywidualnie* |
| ASCO 2025 | **Niedrobnokomórkowy rak płuca w IV stopniu zaawansowania**<br><br><u>Sugerowany schemat leczenia terapii pierwszego rzutu z mutacją BRAF V600E</u><br>• Klinicyści mogą oferować dabrafenib i trametynib lub **enkorafenib i binimetynib** (Niska; Silna),<br>• Jeśli podane powyżej terapie nie są dostępne, klinicyści mogą zaoferować standardową terapię pierwszego rzutu zgodnie z wytycznymi dotyczącymi zmian niezwiązanych z czynnikiem sprawczym (Niska; Silna).<br>• Pacjenci z zaawansowanym rakiem płuca powinni być kierowani do interdyscyplinarnych zespołów opieki paliatywnej (konsultacje), które zapewniają opiekę ambulatoryjną i szpitalną na wczesnym etapie choroby, równolegle z aktywnym leczeniem raka (Wysoka; Silna).<br><br><u>Sugerowany schemat leczenia terapii drugiego rzutu z mutacją BRAF V600E</u><br>• W przypadku pacjentów, którzy nie otrzymali terapii BRAF klinicyści mogą zaoferować dabrafenib i trametynib lub **enkorafenib i binimetynib** (Niska; Silna).<br>• W przypadku pacjentów, którzy wcześniej otrzymali terapię celowaną BRAF lub MEK, klinicyści powinni zaoferować standardową terapię pierwszego rzutu zgodnie z wytycznymi dotyczącymi zmian niepowodujących mutacji (Niska; Silna).<br><br>***Jakość dowodów***<br>***Wysoka** - jesteśmy bardzo pewni, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do szacowanego efektu.*<br>***Umiarkowana** - jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: Prawdziwy efekt jest prawdopodobnie zbliżony do oszacowania efektu, ale istnieje możliwość, że jest on znacząco różny.*<br>***Niska** - nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: Prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu.*<br>***Bardzo niska** - mamy bardzo małe zaufanie do oszacowania efektu: Prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu.*<br>***Siła rekomendacji***<br>***Silna:** W zaleceniach dotyczących interwencji pożądane skutki interwencji przeważają nad jej skutkami niepożądanymi. W zaleceniach przeciwko interwencji niepożądane skutki interwencji przeważają nad jej pożądanymi skutkami. Wszystkie lub prawie wszystkie poinformowane osoby dokonałyby zalecanego wyboru za lub przeciw interwencji.*<br>***Słaba/warunkowa:** W zaleceniach dotyczących interwencji pożądane skutki prawdopodobnie przeważają nad skutkami niepożądanymi, ale istnieje znaczna niepewność. W zaleceniach przeciwko interwencji niepożądane skutki prawdopodobnie przeważają nad pożądanymi skutkami, ale istnieje znaczna niepewność. Większość poinformowanych osób wybrałaby zalecany sposób postępowania, ale znaczna liczba osób nie wybrałaby go.* |
| ESMO 2025 | **Stadium IV przerzutowego NSCLC z mutacją BRAF V600 [ESCAT I-B]**<br>• Zaleca się stosowanie inhibicji szlaku BRAF-MEK z użyciem dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem [ocena ESMO-MCBS v2.0: 2] lub enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem [ESMO-MCBS v2.0: 3] [poziom dowodów: III, A].<br>• Po progresji choroby zaleca się zastosowanie inhibicji BRAF-MEK, jeśli nie była ona stosowana w pierwszej linii leczenia [III, A; enkorafenib-binimetynib - ESMO-MCBS v2.0: 3; dabrafenib-trametynib - ESMO-MCBS v2.0: 2].<br>• Jeżeli pacjenci otrzymali inhibicję BRAF-MEK w pierwszej linii leczenia, w drugiej linii można rozważyć chemioterapię opartą na platynie z immunoterapią lub bez niej, u pacjentów bez wywiadu palenia tytoniu [IV, A].<br>• U pacjentów z wywiadem palenia tytoniu należy rozważyć immunoterapię z chemioterapią lub bez niej, zgodnie z wytycznymi ESMO dotyczącymi przerzutowego NSCLC niezależnego od onkogenu („non-oncogene-addicted") [IV, B]. |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| | **Szczególne populacje pacjentów**<br>• Inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI) powinny być stosowane u pacjentów z stanem sprawności ≥2 (PS ≥2), u których stwierdzono mutację kierującą [III, A].<br>• TKI powinny być stosowane u pacjentów w podeszłym wieku [II, A].<br>• Pacjenci z chorobą oligometastatyczną w momencie rozpoznania mogą uzyskać długotrwałe przeżycie wolne od progresji (PFS) po zastosowaniu leczenia systemowego oraz leczenia miejscowego o charakterze ablacyjnym (radioterapia wysokodawkowa lub leczenie chirurgiczne) [II, B]; jednak ze względu na ograniczone dane naukowe, preferowane jest włączanie takich pacjentów do badań klinicznych.<br>• Pacjenci z zaawansowanym NSCLC z mutacją kierującą, u których podczas leczenia terapią ukierunkowaną molekularnie wystąpi oligoprogresja, mogą odnieść korzyść z miejscowego leczenia ablacyjnego (radioterapia wysokodawkowa lub leczenie chirurgiczne), w tym poprawę długoterminowego przeżycia wolnego od choroby (DFS); jednak dostępne dane są ograniczone i zaleca się włączanie pacjentów do badań klinicznych.<br><br>***Poziomy dowodów***<br>*I - dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności.*<br>*II - małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością.*<br>*III - prospektywne badania kohortowe.*<br>*IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania typu case-control.*<br>*V - badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.*<br>***Stopień rekomendacji***<br>*A - mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane.*<br>*B - silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane.*<br>*C - niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalnie.*<br>*D - umiarkowane dowody na skuteczność lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane.*<br>*E - silne dowody na nieskuteczność lub niekorzystne wyniki, nigdy niezalecane.*<br>***MCBS***<br>*5 - bardzo duża korzyść kliniczna*<br>*4 - duża korzyść kliniczna*<br>*3 - umiarkowana korzyść kliniczna*<br>*2 - mała, ale uzasadniona korzyść kliniczna*<br>*1 - minimalna korzyść kliniczna*<br>*0 - brak istotnej korzyści klinicznej* |
| **NCCN 2025** | **Niedrobnokomórkowy rak płuca z mutacją BRAF V600E**<br><br>I LINIA LECZENIA<br><br><u>Sugerowany schemat leczenia dla terapii I linia (mutacja BRAF V600E wykryta przed rozpoczęciem leczenia systemowego pierwszego rzutu)</u><br>• dabrafenib + trametynib[a] lub<br>• **enkorafenib + binimetynib[a]**.<br><br><u>Leczenie przydatne w określonych okolicznościach</u><br>• dabrafenib[a,b] (kategoria 2a),<br>• wemurafenib[a,b] (kategoria 2a).<br><br><u>Inne zalecane leczenie</u><br>**Leczenie systemowe**<br>**Gruczolakorak, wielkokomórkowy, NDRP NOS (ECOG PS 0-2)[d]**<br>Preferowany schemat leczenia:<br>• Karboplatyna/pemetreksed + pembrolizumab (kategoria 1),<br>• Cisplatyn/pemetreksed + pembrolizumab (kategoria 1),<br>• (Karboplatyna lub cisplatyna)/pemetreksed + cemiplimab-wlc (kategoria 1),<br>• Inhibitor punktu kontrolnego + chemioterapia (kategoria 1).<br>Pozostałe zalecane schematy leczenia: |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| | • Karboplatyna/paklitaksel + atezolizumab + bewacyzumab (kategoria 1),<br>• Paklitaksel związany z albuminą/karboplatyna + atezolizumab,<br>• Ipilimumab + niwolumab,<br>• (Karboplatyna lub cisplatyna)/pemetreksed + ipilimumab + niwolumab (kategoria 1),<br>• Karboplatyna (lub cisplatyna)/paklitaksel + cemiplimab-wlc (kategoria 1),<br>• Paklitaksel związany z albuminą/karboplatyna + durwalumab + tremelimumab-actl (kategoria 1),<br>• (Karboplatyna lub cisplatyna)/pemetreksed + durwalumab + tremelimumab-actl (kategoria 1).<br><br>I LINIA LECZENIA (mutacja BRAF V600E wykryta podczas leczenia systemowego pierwszego rzutu)<br><u>Sugerowany schemat leczenia dla terapii pierwszego rzutu</u><br>• zakończenie planowanej terapii systemowej, w tym terapii podtrzymującej lub przerwanie obecnej terapii i rozpoczęcie leczenia dabrafenib + trametynib[b] (preferowane) lub enkorafenib + binimetynib (preferowane).<br><br>KOLEJNA LINIA LECZENIA (mutacja BRAF V600E wykryta przed rozpoczęciem leczenia systemowego pierwszego rzutu)<br>• **Schemat leczenia w przypadku progresji podczas terapii celowanej pierwszego rzutu:**<br>○ leczenie systemowe (zgodnie z opisem przedstawionym powyżej).<br>• **Schemat leczenia w przypadku progresji podczas leczenia systemowego:**<br>○ Dabrafenib + trametynib lub<br>○ Enkorafenib + binimetynib.<br><br>KOLEJNA LINIA LECZENIA (mutacja BRAF V600E wykryta podczas leczenia systemowego pierwszego rzutu)<br>• **W przypadku pacjentów którzy w I linii zakończyli planowaną terapię systemową, w tym terapię podtrzymującą i rozpoczęli leczenia dabrafenib + trametynibb lub enkorafenib + binimetynib**<br>○ leczenie systemowe (patrz opis poniżej)<br><br>***Gruczolakorak, wielkokomórkowy, NDRP NOS***<br>Preferowany schemat leczenia (brak wcześniejszej immunoonkologii)<br>○ Systemowe inhibitory punktów kontrolnych (ICI):<br>○ Niwolumab (kategoria 1)<br>○ Pembrolizumab* (kategoria 1)<br>○ Atezolizumab (kategoria 1)<br>Inne zalecane (brak lub wcześniejsza immunoonkologia)<br>○ Docetaksel,<br>○ Pemetreksed,<br>○ Gemcytabina,<br>○ Docetaksel + ramucyrumab,<br>○ Paklitaksel związany z albuminą.<br><br>• **W przypadku pacjentów którzy w I linii przerwali obecną terapię i rozpoczęli leczenia dabrafenib + trametynibb lub enkorafenib + binimetynib**<br>○ leczenie systemowe (patrz opis powyżej, tj. opis leczenia systemowego podany przy I linii leczenia w przypadku gdy mutacja wykryta jest przed rozpoczęciem leczenia).<br><br>*O ile nie wskazano inaczej, wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A.*<br><br>***Kategorie dowodów i konsensus***<br>***Kategoria 1*** *- w oparciu o dowody wysokiego poziomu (≥1 randomizowane badania fazy 3 lub wysokiej jakości, solidne metaanalizy), istnieje jednolity konsensus NCCN (≥85% poparcia panelu), że interwencja jest odpowiednia.*<br>***Kategoria 2A*** *- w oparciu o dowody niższego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN (≥85% poparcia panelu), że interwencja jest odpowiednia.* |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| | ***Kategoria 2B*** *- w oparciu o dowody niższego poziomu istnieje konsensus NCCN (≥50%, ale <85% poparcia panelu), że interwencja jest odpowiednia.*<br>***Kategoria 3*** *- opierając się na jakimkolwiek poziomie dowodów, NCCN nie zgadza się, że interwencja jest odpowiednia.*<br>***Kategorie preferencji***<br>***Sugerowany schemat*** *- interwencje oparte na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach; oraz w stosownych przypadkach, przystępności cenowej.*<br>***Pozostałe zalecane schematy*** *- inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej dojrzałych danych; lub znacznie tańsze przy podobnych wynikach.*<br>***Leczenie przydatne w określonych okolicznościach*** *- inne interwencje, które mogą być stosowane w wybranych populacjach pacjentów (określone w zaleceniach).* |
| **NICE 2024 (Wielka Brytania)** | Wytyczne NICE dla niepłaskonabłonkowego raka płuca zasadniczo przewidują takie same strategie leczenia o u chorych bez mutacji oraz u chorych z mutacją BRAF V600, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1. Kluczową i praktycznie jedyną różnicą jest obecność w grupie BRAF V600 możliwości zastosowania terapii celowanej dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem, dopuszczonej przez NICE jako opcja leczenia początkowego. Konsekwencją włączenia terapii celowanej w BRAF V600 jest istnienie odrębnej sekwencji leczenia po progresji na dabrafenibie i trametynibie, obejmującej przejście na standardowe schematy chemioterapii lub immunochemioterapii, a następnie leczenie kolejnych linii (immunoterapia zgodnie z kryteriami PD-L1 lub docetaksel ± nintedanib).<br><br>**<u>NSCLC niepłaskonabłonkowy, BRAF V600 dodatni, PD-L1 <50%</u>**<br>Początkowe zalecane leczenie:<br>• podwójna chemioterapia platynowa lub<br>• pemetreksed + cisplatyna lub<br>• pemetreksed + karboplatyna lub<br>• atezolizumab + bewacyzumab, karboplatyna + paklitaksel lub<br>• pembrolizumab + pemetreksed + chemioterapia platynowa lub<br>• dabrafenib + trametynib.<br><br>U pacjentów po leczeniu początkowym podwójną chemioterapią platynową, schematem pemetreksed + cisplatyna lub pemetreksed + karboplatyna, zalecaną opcją leczenia podtrzymującego jest pemetreksed.<br><br>U osób, u których doszło do progresji choroby po leczeniu początkowym podwójną chemioterapią opartą na platynie, schematami pemetreksed + cisplatyna lub pemetreksed + karboplatyna, albo po leczeniu podtrzymującym pemetreksedem, zalecane opcje leczenia to:<br>• pembrolizumab (jeśli ekspresja PD-L1 >1%) lub<br>• atezolizumab (PD-L1 0-100%) lub<br>• niwolumab (PD-L1 >1%) lub<br>• docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem lub<br>• docetaksel.<br><br>U osób, u których doszło do progresji choroby po leczeniu uzupełniającym pembrolizumabem, atezolizumabem lub niwolumabem, zalecane opcje leczenia to:<br>• docetaksel lub<br>• docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem.<br><br>U osób, u których doszło do progresji choroby po leczeniu początkowym atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem, karboplatyną i paklitakselem lub pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią platynową, zalecane opcje leczenia to:<br>• docetaksel lub<br>• docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem.<br><br>U osób, u których doszło do progresji choroby po leczeniu początkowym dabrafenibem i trametynibem, zalecane opcje leczenia to:<br>• podwójna chemioterapia oparta na platynie lub<br>• pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną lub<br>• pemetreksed w skojarzeniu z karboplatyną lub<br>• atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, karboplatyną i paklitakselem. |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| | W leczeniu podtrzymującym u osób, które otrzymały leczenie podwójną chemioterapią opartą na platynie, jedyną zalecaną opcją leczenia jest terapia podtrzymująca pemetreksedem.<br><br>W leczeniu podtrzymującym u osób, które otrzymały schemat pemetreksed + cisplatyna, jedyną zalecaną opcją leczenia jest terapia podtrzymująca pemetreksedem.<br><br>Terapia podtrzymująca pemetreksedem jest zalecaną opcją leczenia podtrzymującego u osób, które otrzymały leczenie pemetreksedem w skojarzeniu z karboplatyną.<br><br>U osób, które otrzymały leczenie początkowe dabrafenibem i trametynibem i u których następnie doszło do progresji choroby po leczeniu podwójną chemioterapią opartą na platynie, schematach pemetreksed + cisplatyna lub pemetreksed + karboplatyna, albo po leczeniu podtrzymującym pemetreksedem, zalecane opcje leczenia to:<br>• pembrolizumab (jeśli ekspresja PD-L1 >1%) lub<br>• atezolizumab (ekspresja PD-L1 0-100%) lub<br>• niwolumab (jeśli ekspresja PD-L1 >1%) lub<br>• docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem lub<br>• docetaksel.<br><br>U osób, u których doszło do progresji choroby po leczeniu uzupełniającym pembrolizumabem, atezolizumabem lub niwolumabem, zalecane opcje leczenia to:<br>• docetaksel lub<br>• docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem.<br><br>U osób, które otrzymały leczenie początkowe dabrafenibem i trametynibem i u których doszło do progresji choroby po leczeniu atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem, karboplatyną i paklitakselem, zalecane opcje leczenia to:<br>• docetaksel lub<br>• docetakselu w skojarzeniu z nintedanibem.<br><br>**NSCLC niepłaskonabłonkowy, BRAF V600 dodatni, PD-L1 ≥50%**<br>Początkowe leczenie:<br>• pembrolizumab + pemetreksed + chemioterapia platynowa lub<br>• pembrolizumab lub<br>• atezolizumab lub<br>• dabrafenib + trametynib.<br><br>U osób, u których doszło do progresji choroby po leczeniu początkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią platynową, zalecane opcje leczenia to:<br>• docetaksel lub<br>• docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem.<br><br>U osób, u których doszło do progresji choroby po leczeniu początkowym pembrolizumabem lub atezolizumabem, zalecane opcje leczenia to:<br>• podwójna chemioterapia oparta na platynie lub<br>• pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną lub<br>• pemetreksed w skojarzeniu z karboplatyną.<br><br>U pacjentów po leczeniu podwójną chemioterapią platynową, schematem pemetreksed + cisplatyna lub pemetreksed + karboplatyna, zalecaną opcją leczenia podtrzymującego jest pemetreksed.<br><br>U osób, które otrzymały leczenie początkowe pembrolizumabem lub atezolizumabem i u których następnie doszło do progresji choroby po leczeniu podwójną chemioterapią opartą na platynie, schematach pemetreksed + cisplatyna lub pemetreksed + karboplatyna, albo po leczeniu podtrzymującym pemetreksedem, zalecane opcje leczenia to:<br>• docetaksel lub<br>• docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem. |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| | U osób, u których doszło do progresji choroby po leczeniu początkowym dabrafenibem i trametynibem, zalecane opcje leczenia to:<br>• atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, karboplatyną i paklitakselem lub<br>• podwójna chemioterapia oparta na platynie lub<br>• pemetreksed w skojarzeniu z cisplatyną lub<br>• pemetreksed w skojarzeniu z karboplatyną.<br><br>U osób, które otrzymały leczenie początkowe dabrafenibem i trametynibem i u których następnie doszło do progresji choroby po leczeniu atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem, karboplatyną i paklitakselem, zalecane opcje leczenia to:<br>• docetaksel lub<br>• docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem.<br><br>W leczeniu podtrzymującym u osób, które otrzymały leczenie podwójną chemioterapią opartą na platynie, jedyną zalecaną opcją leczenia jest terapia podtrzymująca pemetreksedem.<br><br>W leczeniu podtrzymującym u osób, które otrzymały schemat pemetreksed + cisplatyna, jedyną zalecaną opcją leczenia jest terapia podtrzymująca pemetreksedem.<br><br>Terapia podtrzymująca pemetreksedem jest zalecaną opcją leczenia podtrzymującego u osób, które otrzymały leczenie pemetreksedem w skojarzeniu z karboplatyną.<br><br>U osób, które otrzymały leczenie początkowe dabrafenibem i trametynibem i u których następnie doszło do progresji choroby po leczeniu podwójną chemioterapią opartą na platynie, schematach pemetreksed + cisplatyna lub pemetreksed + karboplatyna, albo po leczeniu podtrzymującym pemetreksedem, zalecane opcje leczenia to:<br>• pembrolizumab (jeśli ekspresja PD-L1 >1%) lub<br>• atezolizumab (ekspresja PD-L1 0-100%) lub<br>• niwolumab (jeśli ekspresja PD-L1 >1%) lub<br>• docetaksel lub<br>• docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem.<br><br>U osób, u których doszło do progresji choroby po leczeniu uzupełniającym pembrolizumabem, atezolizumabem lub niwolumabem, zalecane opcje leczenia to:<br>• docetaksel lub<br>• docetaksel w skojarzeniu z nintedanibem. |

NDRP/NSCLC - niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small cell lung cancer*); NOS - nie określony inaczej (ang. n*ot otherwise specified*); ECOG - (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*); PS ECOG - skali sprawności ogólnej pacjenta (ang. *ECOG performance status*); BRAF V600E - konkretna mutacja w genie BRAF (ang. *B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*); w tej mutacji na pozycji 600 w białku BRAF dochodzi do zamiany aminokwasu waliny (V, ang. *valine*) na kwas glutaminowy (E, ang. *glutamic acid*); EGFR - receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*); PD-L1 - ligand 1 receptora programowanej śmierci komórki (ang. *programmed death-ligand 1*).

* Monoterapia wemurafenibem lub dabrafenibem są opcjami leczenia, jeśli kombinacja dabrafenib + trametynib nie jest tolerowana.

a W przypadku PS 0-4 wg ECOG.

b Pojedynczy wemurafenib lub dabrafenib są opcjami leczenia, jeśli kombinacja dabrafenib + trametynib nie jest tolerowana.

d Brak przeciwwskazań do PD-1 lub inhibitorów PD-L1d oraz brak delecji eksonu 19 EGFR lub L858R, rearanżacji ALK, RET lub ROS1.

f Atezolizumab i hialuronidaza-tqjs we wstrzyknięciu podskórnym mogą być zastąpione atezolizumabem podawanym dożylnie. Atezolizumab i hialuronidaza-tqjs mają inne instrukcje dotyczące dawkowania i podawania niż atezolizumab podawany dożylnie.

g Zatwierdzony przez FDA lek biopodobny jest odpowiednim zamiennikiem bevacizumabu.

h Bewacyzumab należy podawać do czasu progresji.

i Każdy schemat leczenia o wysokim ryzyku małopłytkowości i potencjalnym ryzyku krwawienia powinien być stosowany z ostrożnością w skojarzeniu z bewacyzumabem.

j Kryteria leczenia bewacyzumabem: niepłaskonabłonkowy NDRP i brak krwioplucia w wywiadzie. Bevacyzumab nie powinien być podawany jako pojedynczy lek, chyba że jako leczenie podtrzymujące, jeśli był początkowo stosowany z chemioterapią.

k Zatwierdzony przez FDA lek biopodobny jest odpowiednim zamiennikiem bewacyzumabu.

l Kryteria leczenia bewacyzumabem: niepłaskonabłonkowy NDRP i brak krwioplucia w wywiadzie.

m Monoterapię pembrolizumabem można rozważyć u pacjentów z PD-L1 1%-49%, gdy istnieją przeciwwskazania do chemioterapii skojarzonej.

Podsumowując, zidentyfikowano pięć wytycznych klinicznych, w tym jedne opracowane przez polską organizację - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK). Wytyczne PTOK nie zawierają odrębnych, specyficznych rekomendacji terapeutycznych dla chorych z mutacją BRAF V600E, ograniczając się do ogólnych zaleceń dotyczących postępowania w zaawansowanym (stadium IV) niedrobnokomórkowym raku płuca.

Ponadto, przeanalizowano wytyczne ogólnoeuropejskie i amerykańskie. Dokonano analizy wytycznych w celu podsumowania terapii obecnie stosowanych w praktyce klinicznej.

Według wytycznych ASCO sugerowanym schematem leczenia terapii pierwszego rzutu z mutacją BRAF V600E jest dabrafenib + trametynib lub **enkorafenib + binimetynib**. Pacjenci z zaawansowanym rakiem płuca powinni być kierowani do interdyscyplinarnych zespołów opieki paliatywnej, które zapewniają opiekę ambulatoryjną i szpitalną na wczesnym etapie choroby, równolegle z aktywnym leczeniem raka. W terapii drugiego rzutu w przypadku pacjentów, którzy nie otrzymali terapii BRAF można zaoferować dabrafenib + trametynib lub **enkorafenib + binimetynib**. W przypadku pacjentów, którzy wcześniej otrzymali terapię celowaną BRAF lub MEK, powinno się zaoferować standardową terapię pierwszego rzutu zgodnie z wytycznymi dotyczącymi zmian niepowodujących mutacji.

Zgodnie z wytycznymi ESMO, u pacjentów ze stadium IV przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 zaleca się stosowanie inhibicji szlaku BRAF-MEK, w szczególności dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem lub **enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem**. Po progresji choroby zaleca się zastosowanie inhibicji BRAF-MEK u pacjentów, którzy nie otrzymywali tej terapii w pierwszej linii leczenia. Jeżeli pacjenci otrzymali inhibicję BRAF-MEK w pierwszej linii leczenia, w drugiej linii można rozważyć chemioterapię opartą na platynie z immunoterapią lub bez niej u pacjentów bez wywiadu palenia tytoniu. U pacjentów z wywiadem palenia tytoniu należy rozważyć immunoterapię z chemioterapią lub bez niej, zgodnie z wytycznymi ESMO dotyczącymi przerzutowego NSCLC niezależnego od onkogenu. Kombinacji **encorafenib + binimetinib** przypisano wynik ESMO-MCBS wynoszący 3, w przeciwieństwie do wyniku 2 przyznanego kombinacji dabrafenib + trametinib.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi NCCN sugerowanym schematem leczenia pacjentów 1 linii z NDRP i mutacją BRAF V600E jest dabrafenib + trametynib. Jeśli terapia skojarzona dabrafenib + trametynib nie jest tolerowana, inną opcją leczenia jest monoterapia dabrafenibem lub wemurafenibem (są one klasyfikowane jako „przydatne w pewnych okolicznościach"). Schematy chemioterapii stosowane w początkowej terapii systemowej są również „przydatne w pewnych okolicznościach" w przypadku pacjentów z mutacjami BRAFV600E. Można stosować te same początkowe schematy leczenia systemowego, które są stosowane u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (np. karboplatyna/pemetreksed lub paklitaksel). Jeśli u pacjentów z BRAF V600E mNDRP występuje progresja choroby podczas terapii celowanej pierwszego rzutu, wówczas jako kolejne opcje terapii zaleca się opcje chemioterapii skojarzonej pierwszego rzutu w przypadku NDRP (np. karboplatyna/pemetreksed lub paklitaksel). Jeśli wynik badania mutacji zostanie odkryty po rozpoczęciu leczenia dawką 1 linii, NCCN sugeruje przerwanieterapii i przejście na leczenie dabrafenib + trametynib.

NCCN zaleca stosowanie połączenia dabrafenib + trametynibu jako kolejnej opcji terapeutycznej, jeśli u pacjentów z mutacjami BRAF V600E wystąpi progresja choroby po

leczeniu ogólnoustrojowym pierwszego rzutu (np. karboplatyna/[pemetreksed lub paklitaksel]) i nie otrzymali inhibitorów BRAFV600E w ramach leczenia pierwszego rzutu. Monoterapia dabrafenibem lub wemurafenibem jest również opcją dla pacjentów z mutacjami BRAF V600E, którzy nie tolerują terapii skojarzonej dabrafenib + trametynib. Jeśli u pacjentów z BRAFV600E mNDRP występuje progresja choroby podczas terapii celowanej pierwszego rzutu, wówczas jako kolejne opcje terapii zaleca się opcje chemioterapii skojarzonej pierwszego rzutu w przypadku NDRP (np. karboplatyna/pemetreksed lub paklitaksel).

Radioterapia jest zalecana w celu miejscowego łagodzenia lub zapobiegania objawom (takim jak ból, krwawienie lub niedrożność). Definitywna radioterapia w przypadku przerzutów oligometastatycznych (ograniczona liczba nie jest uniwersalnie zdefiniowana, ale badania kliniczne obejmowały 3-5 przerzutów) jest odpowiednią opcją w takich przypadkach, jeśli można ją bezpiecznie podać do zajętych miejsc i według dwóch badań randomizowanych może przynieść istotną poprawę przeżycia bez progresji choroby.

Zgodnie z wytycznymi NICE dotyczącymi leczenia pierwszej linii niepłaskonabłonkowego raka płuca (NDRP) z mutacją BRAF V600, strategie terapeutyczne są zasadniczo zbieżne z tymi stosowanymi u chorych bez mutacji i obejmują chemioterapię opartą na platynie (najczęściej z pemetreksedem), immunoterapię w monoterapii lub immunochemioterapię, przy czym wybór części opcji zależy od poziomu ekspresji PD-L1. Istotnym wyjątkiem w tej grupie chorych jest możliwość zastosowania terapii celowanej dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem, która według NICE jest dopuszczoną opcją leczenia początkowego, niezależnie od statusu PD-L1. W aktualnych wytycznych NICE dotyczących leczenia niepłaskonabłonkowego raka płuca z mutacją BRAF V600 nie uwzględniono leczenia enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem.

# 2.8 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z informacją od wnioskodawcy oraz programem lekowym, populację docelową stanowią dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E.

# 3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu leku Braftovi® w leczeniu w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E do obrotu została wydana 30.08.2024 r.

Braftovi® w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) 11.10. 2023 r.

## 3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące enkorafenibu i binimetynibu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 14 i Tab. 15 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Leku Braftovi] i [ChPL Leku Mektovi].

**Tab. 14. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Braftovi® we wnioskowanym wskazaniu.**

| | |
|---|---|
| **Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN** | Braftovi, kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt.; kod GTIN: 03573994003939<br>Braftovi, kapsułki twarde, 75 mg, 42 szt.; kod GTIN: 03573994003946 |
| **Kod ATC** | L01EC03 |
| **Substancja czynna** | Enkorafenib |
| **Wnioskowane wskazanie** | Enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E. |
| **Dawkowanie** | Czerniak i NDRP<br>Zalecana dawka enkorafenibu wynosi 450 mg (sześć kapsułek 75 mg) raz na dobę, gdy enkorafenib jest stosowany w skojarzeniu z binimetynibem. |
| **Droga podania** | Podanie doustne |
| **Mechanizm działania na podstawie ChPL** | Enkorafenib jest silnym i wysoce selektywnym, drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy RAF konkurującym z ATP. Obliczono, że połowa maksymalnego stężenia hamującego (IC50) enkorafenibu przeciwko enzymom BRAF V600E, BRAF i CRAF wynosi - odpowiednio - 0,35, 0,47 i 0,30 nM. Okresu półtrwania dysocjacji enkorafenibu wynosił >30 godzin i zapewnia wydłużone zahamowanie aktywności pERK. Enkorafenib powoduje supresję szlaku RAF/MEK/ERK w komórkach nowotworowych z ekspresją kilku zmutowanych form kinazy BRAF (V600E, D i K). W szczególności enkorafenib hamuje rozwój komórek czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600E, D and K oraz rozwój komórek raka jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E w warunkach in vitro i in vivo. Enkorafenib nie hamuje szlaku sygnałowego RAF/MEK/ERK w komórkach z ekspresją BRAF typu dzikiego.<br>W skojarzeniu z binimetynibem |

| | |
|---|---|
| | Enkorafenib i binimetynib (inhibitor MEK, patrz punkt 5.1 ChPL binimetynibu) hamują szlak MAPK, w efekcie zapewniając silniejsze działanie przeciwnowotworowe w porównaniu ze stosowaniem każdego z tych leków w monoterapii. |

*Źródło: ChPL Leku Braftovi*

**Tab. 15. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Mektovi® we wnioskowanym wskazaniu.**

| | |
|---|---|
| **Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN** | Mektovi 15 mg tabletki powlekane, kod GTIN: 03573994003922<br>Mektovi 45 mg tabletki powlekane, kod GTIN: 03573994008231 |
| **Kod ATC** | L01EE03 |
| **Substancja czynna** | Binimetynib |
| **Wnioskowane wskazanie** | Binimetynib w skojarzeniu z enkorafenibem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E. |
| **Dawkowanie** | Zalecana dawka binimetynibu wynosi 45 mg (trzy tabletki 15 mg lub jedna tabletka 45 mg) dwa razy na dobę w odstępie około 12 godzin, co odpowiada całkowitej dawce dobowej wynoszącej 90 mg. |
| **Droga podania** | Podanie doustne |
| **Mechanizm działania na podstawie ChPL** | Binimetynib jest odwracalnym, niekompetycyjnym do ATP inhibitorem kinazy 1 aktywowanej mitogenami (MEK1 i MEK2), regulowanej sygnałami zewnątrzkomórkowymi. W systemie bezkomórkowym binimetynib hamuje MEK1 i MEK2 przy wartości połowy maksymalnego stężenia hamującego (IC50) wynoszącego 12-46 nM. Białka MEK są nadrzędnymi regulatorami szlaku kinazy regulowanej sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ERK), która przyczynia się do proliferacji komórek.<br>W przypadku czerniaka i innych nowotworów szlak ten jest często aktywowany przez zmutowane formy genu BRAF, który pobudza białko MEK. Binimetynib hamuje aktywację MEK przez BRAF i hamuje aktywność kinazy MEK. Binimetynib hamuje wzrost linii komórkowych czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600 i wykazuje działanie przeciwnowotworowe w modelach zwierzęcych czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600. |

*Źródło: ChPL Leku Mektovi*

### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

**W Tab. 16. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego Braftovi®.**

| | |
|---|---|
| **Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu** | Data wydania pierwszego pozwolenia: 20 września 2018 r.<br>Ostatnie przedłużenie pozwolenia: 23 czerwca 2023 r.<br>Organ wydający pozwolenie: EMA. |
| **Zarejestrowane wskazania do stosowania** | Czerniak<br>Enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600.<br>Rak jelita grubego (CRC)<br>Enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe.<br>Niedrobnokomórkowy rak płuc (NDRP)<br>Enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E. |
| **Status leku sierocego** | Nie dotyczy |
| **Warunki dopuszczenia do obrotu** | Ten lek jest dodatkowo monitorowany, co oznacza, że jest monitorowany jeszcze intensywniej niż inne leki. |

*Źródło: ChPL Leku Braftovi*

Tab. 17. przestawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

**Tab. 16. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego Braftovi®.**

| | |
|---|---|
| **Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu** | Data wydania pierwszego pozwolenia: 20 września 2018 r.<br>Ostatnie przedłużenie pozwolenia: 23 czerwca 2023 r.<br>Organ wydający pozwolenie: EMA. |
| **Zarejestrowane wskazania do stosowania** | Czerniak<br>Enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600.<br>Rak jelita grubego (CRC)<br>Enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe.<br>Niedrobnokomórkowy rak płuc (NDRP)<br>Enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E. |
| **Status leku sierocego** | Nie dotyczy |
| **Warunki dopuszczenia do obrotu** | Ten lek jest dodatkowo monitorowany, co oznacza, że jest monitorowany jeszcze intensywniej niż inne leki. |

*Źródło: ChPL Leku Braftovi*

**Tab. 17. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego Mektovi®.**

| | |
|---|---|
| **Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu** | Data wydania pierwszego pozwolenia: 20 września 2018 r.<br>Ostatnie przedłużenie pozwolenia: 23 czerwca 2023 r.<br>Organ wydający pozwolenie: EMA. |
| **Zarejestrowane wskazania do stosowania** | Czerniak<br>Binimetynib w skojarzeniu z enkorafenibem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600.<br>Niedrobnokomórkowy rak płuc (NDRP)<br>Binimetynib w skojarzeniu z enkorafenibem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E. |
| **Status leku sierocego** | Nie dotyczy |
| **Warunki dopuszczenia do obrotu** | Ten lek jest dodatkowo monitorowany, co oznacza, że jest monitorowany jeszcze intensywniej niż inne leki. |

*Źródło: ChPL Leku Mektovi*

## 3.1.2 Zarejestrowane wskazania

**Enkorafenib (Braftovi®)**

Czerniak

Enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600.

Rak jelita grubego (CRC)

Enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe.

Niedrobnokomórkowy rak płuc (NDRP)

Enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E.

**Binimetynib (Mektovi®)**

Czerniak

Binimetynib w skojarzeniu z enkorafenibem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600.

Niedrobnokomórkowy rak płuc (NDRP)

Binimetynib w skojarzeniu z enkorafenibem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E.

## 3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

**Enkorafenib (Braftovi®)**

Leczenie enkorafenibem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Badanie na obecność mutacji w genie BRAF

Przed rozpoczęciem leczenia enkorafenibem należy u pacjenta potwierdzić obecność mutacji BRAF V600E, stosując test z oznakowaniem CE, będący wyrobem medycznym do diagnostyki in vitro (IVD) o odpowiednim przeznaczeniu. Jeśli wyrób medyczny IVD z oznakowaniem CE nie jest dostępny, można zastosować alternatywny zwalidowany test.

Skuteczność i bezpieczeństwo enkorafenibu potwierdzono jedynie u pacjentów z czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600E i V600K w guzie, z rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E w guzie lub z NDRP z obecnością mutacji BRAF V600E. Enkorafenibu nie należy stosować u pacjentów ze złośliwym czerniakiem skóry z genem BRAF typu dzikiego, z rakiem jelita grubego z genem BRAF typu dzikiego ani z NDRP z genem BRAF typu dzikiego.

Dawkowanie

*Czerniak i NDRP*

Zalecana dawka enkorafenibu wynosi 450 mg (sześć kapsułek 75 mg) raz na dobę, gdy enkorafenib jest stosowany w skojarzeniu z binimetynibem.

*Modyfikacja dawki*

*Czerniak i NDRP*

Postępowanie lecznicze w przypadku wystąpienia działań niepożądanych może wymagać zmniejszenia dawki, tymczasowego przerwania stosowania lub całkowitego odstawienia enkorafenibu (patrz Tab. 18).

**Tab. 18. Zalecane modyfikacje dawki enkorafenibu stosowanego w skojarzeniu z binimetynibem w leczeniu czerniaka lub NDRP.**

| Poziom dawki | Dawka enkorafenibu stosowanego w skojarzeniu z binimetynibem |
|---|---|
| Dawka początkowa | Sześć kapsułek 75 mg (450 mg) raz na dobę |
| 1. redukcja dawki | Cztery kapsułki 75 mg (300 mg) raz na dobę |
| 2. redukcja dawki | Trzy kapsułki 75 mg (225) mg raz na dobę<br>Kolejna modyfikacja |
| Kolejna modyfikacja | Wskazanie: NDRP<br>Enkorafenib należy całkowicie odstawić, jeśli pacjent nie toleruje dawki 225 mg (trzy kapsułki 75 mg) raz na dobę. |

Nie zaleca się podawania enkorafenibu w dawce 450 mg raz na dobę w monoterapii. W przypadku tymczasowego przerwania podawania binimetynibu należy zmniejszyć dawkę enkorafenibu do 300 mg raz na dobę na okres wstrzymania dawkowania binimetynibu, gdyż enkorafenib nie jest dobrze tolerowany w dawce 450 mg w monoterapii. Jeżeli binimetynib zostanie całkowicie odstawiony, leczenie enkorafenibem należy przerwać.

Jeżeli podawanie enkorafenibu zostanie tymczasowo przerwane, należy przerwać podawanie binimetynibu. W przypadku zakończenia leczenia enkorafenibem należy również odstawić binimetynib.

W przypadku wystąpienia toksyczności związanych z leczeniem podczas stosowania enkorafenibu i binimetynibu, należy zmniejszyć dawkę, przerwać lub zakończyć podawanie. Modyfikacja dawki binimetynibu (działania niepożądane związane głównie z binimetynibem) konieczna jest jedynie w następujących przypadkach: odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, zakrzep żyły siatkówki, śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc, zaburzenie czynności serca, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej i rabdomioliza, a także żylna choroba zakrzepowo-zatorowa.

*Czerniak, rak jelita grubego i NDRP*

Modyfikacje dawki w przypadku działań niepożądanych podano poniżej oraz w Tab. 19.

W przypadku nowych pierwotnych ognisk nowotworów złośliwych skóry: Nie ma konieczności modyfikacji dawki enkorafenibu.

W przypadku nowych pierwotnych ognisk nowotworów złośliwych z obecnością mutacji RAS poza lokalizacją na skórze: Należy rozważyć odstawienie enkorafenibu na stałe.

**Tab. 19. Zalecane modyfikacje dawki enkorafenibu stosowanego w skojarzeniu z binimetynibem lub w skojarzeniu z cetuksymabem w przypadku wybranych działań niepożądanych.**

| Nasilenie działania niepożądanego [a] | Enkorafenib |
|---|---|
| Reakcje skórne | |

| Nasilenie działania niepożądanego [a] | Enkorafenib |
|---|---|
| Stopień 2 | Należy kontynuować leczenie enkorafenibem.<br>W przypadku nasilenia wysypki lub braku poprawy po 2 tygodniach leczenia należy wstrzymać stosowanie enkorafenibu, dopóki nie wystąpi poprawa do stopnia 0 lub 1., a następnie wznowić leczenie w takiej samej dawce. |
| Stopień 3 | Należy wstrzymać podawanie enkorafenibu, dopóki nie wystąpi poprawa do stopnia 0 lub 1., a następnie wznowić leczenie w takiej samej dawce, jeśli działanie niepożądane wystąpiło po raz pierwszy lub w zmniejszonej dawce, jeśli działanie niepożądane 3. stopnia wystąpiło po raz kolejny. |
| Stopień 4 | Należy całkowicie odstawić enkorafenib. |
| Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (ang. *palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome*, PPES) | |
| Stopień 2 | Należy kontynuować stosowanie enkorafenibu i należy włączyć środki wspomagające leczenie, np. leki działające miejscowo.<br>W przypadku braku poprawy po 2 tygodniach pomimo włączenia terapii wspomagającej leczenie, należy wstrzymać podawanie enkorafenibu, dopóki nie wystąpi poprawa do stopnia 0 lub 1., a następnie należy wznowić leczenie w takiej samej lub mniejszej dawce. |
| Stopień 3 | Należy wstrzymać stosowanie enkorafenibu i należy włączyć środki wspomagające leczenie, np. leki działające miejscowo, oraz należy przeprowadzać cotygodniową ocenę stanu pacjenta.<br>Należy wznowić stosowanie enkorafenibu w takiej samej lub mniejszej dawce, gdy wystąpi poprawa do stopnia 0 lub 1. |
| Zapalenie błony naczyniowej oka, w tym zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego | |
| Stopień 1-3 | W przypadku zapalenia błony naczyniowej oka 1. lub 2. stopnia, które nie reaguje na określoną (np. miejscową) terapię okulistyczną lub zapalenia błony naczyniowej oka 3. stopnia, należy wstrzymać leczenie enkorafenibem i powtórzyć badanie okulistyczne po 2 tygodniach.<br>Jeżeli zapalenie błony naczyniowej oka 1. stopnia ulegnie poprawie do stopnia 0, należy wznowić leczenie w takiej samej dawce.<br>Jeżeli zapalenie błony naczyniowej oka stopnia 2. lub 3. ulegnie poprawie do stopnia 0 lub 1., należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce.<br>W przypadku braku poprawy w ciągu 6 tygodni należy powtórzyć kontrolne badanie okulistyczne i należy całkowicie odstawić enkorafenib. |
| Stopień 4 | Należy całkowicie odstawić enkorafenib oraz wykonać kontrolne badania okulistyczne. |
| Wydłużenie odstępu QTc | |
| QTcF >500 ms i zmiana ≤60 ms w stosunku do wartości przed leczeniem | Należy wstrzymać stosowanie enkorafenibu.<br>Należy wznowić przyjmowanie enkorafenibu w mniejszej dawce, gdy QTcF ≤500 ms.<br>Należy zakończyć stosowanie enkorafenibu, jeżeli działanie niepożądane wystąpi więcej niż jeden raz. |
| QTcF >500 ms i wzrost o >60 ms w stosunku do wartości przed leczeniem | Należy całkowicie odstawić enkorafenib. |
| Nieprawidłowe wyniki laboratoryjnych badań wątroby | |
| Stopień 2 (aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] lub aminotransferazy alaninowej [AlAT]) >3x - ≤5x przekraczający górną granicę normy (GGN) | Należy kontynuować leczenie enkorafenibem. W przypadku braku poprawy po 4 tygodniach należy przerwać stosowanie enkorafenibu, dopóki nie wystąpi poprawa do stopnia 0 lub 1., bądź do poziomu przed leczeniem/początkowego, a następnie wznowić leczenie w takiej samej dawce. |
| Pierwsze wystąpienie działania niepożądanego stopnia 3. (AspAT lub AlAT >5x GGN i stężenie bilirubiny we krwi >2x GGN) | Należy wstrzymać leczenie enkorafenibem na okres do 4 tygodni.<br>• W przypadku poprawy do stopnia 0 lub 1. bądź do poziomu początkowego, należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce.<br>• W przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić enkorafenib. |
| Pierwsze wystąpienie działania niepożądanego stopnia 4. (AspAT lub AlAT >20 GGN) | Należy wstrzymać leczenie enkorafenibem na okres do 4 tygodni.<br>• W przypadku poprawy do stopnia 0 lub 1. bądź do poziomu początkowego, należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce.<br>• W przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić enkorafenib.<br>Bądź należy całkowicie odstawić enkorafenib. |

| Nasilenie działania niepożądanego [a] | Enkorafenib |
|---|---|
| Nawracające działanie niepożądane stopnia 3. (AspAT lub AlAT >5x GGN i stężenie bilirubiny we krwi >2x GGN) | Należy rozważyć całkowite odstawienie enkorafenibu. |
| Nawracające działanie niepożądane stopnia 4. (AspAT lub AlAT >20 GGN) | Należy całkowicie odstawić enkorafenib. |

a Wspólne kryteria terminologii dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Raka (NCI CTCAE).

**Tab. 20. Zalecane modyfikacje dawki enkorafenibu stosowanego w skojarzeniu z binimetynibem lub w skojarzeniu z cetuksymabem w przypadku innych działań niepożądanych.**

| Nasilenie działania niepożądanego | Enkorafenib |
|---|---|
| Nawracające lub nietolerowane działania niepożądane stopnia 2.<br>Pierwsze wystąpienie działania niepożądanego stopnia 3. | Należy wstrzymać leczenie enkorafenibem na okres do 4 tygodni.<br>• W przypadku poprawy do stopnia 0 lub 1. bądź do poziomu początkowego należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce.<br>• W przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić enkorafenib. |
| Pierwsze wystąpienie dowolnego działania niepożądanego stopnia 4. | Należy wstrzymać leczenie enkorafenibem na okres do 4 tygodni.<br>• W przypadku poprawy do stopnia 0 lub 1. bądź do poziomu początkowego należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce.<br>• W przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić enkorafenib.<br>Bądź należy całkowicie odstawić enkorafenib. |
| Nawracające działania niepożądane stopnia 3. | Należy rozważyć całkowite odstawienie enkorafenibu i binimetynibu. |
| Nawracające działania niepożądane stopnia 4. | Należy całkowicie odstawić enkorafenib. |

*Czas trwania leczenia*

Leczenie należy kontynuować do momentu, gdy pacjent przestanie odnosić korzyści lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

*Pominięte dawki*

W przypadku pominięcia dawki enkorafenibu pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę tylko wtedy, gdy do przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki pozostało ponad 12 godzin.

*Wymioty*

W przypadku wystąpienia wymiotów po podaniu enkorafenibu, pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki, lecz zażyć następną zaplanowaną dawkę.

*Szczególne grupy pacjentów*

*Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w wieku co najmniej 65 lat.

*Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do ciężkiego, ekspozycja na enkorafenib może być zwiększona. Należy zachować ostrożność stosując enkorafenib w dawce wynoszącej 300 mg raz na dobę u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha). Brak zaleceń dotyczących dawkowania

u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) lub ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha).

*Zaburzenia czynności nerek*

Wyniki badań farmakokinetyki (PK) populacyjnej wskazują na to, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania enkorafenibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Z tego względu nie można ustalić ewentualnej konieczności dostosowania dawki. Enkorafenib należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

*Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności enkorafenibu u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Braftovi jest przeznaczony do podawania doustnego. Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą. Lek można przyjmować niezależnie od posiłków. Enkorafenibu nie należy przyjmować jednocześnie z sokiem grejpfrutowym.

**Binimetynib (Mektovi®)**

Zalecana dawka binimetynibu wynosi 45 mg (trzy tabletki 15 mg lub jedna tabletka 45 mg) dwa razy na dobę w odstępie około 12 godzin, co odpowiada całkowitej dawce dobowej wynoszącej 90 mg.

Modyfikacja dawki

Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych może wymagać zmniejszenia dawki, tymczasowego przerwania stosowania produktu lub całkowitego odstawienia produktu (patrz Tabela 1 i Tabela 2 poniżej).

**Tab. 21. Zalecane modyfikacje dawki benimetynibu (stosowanego w skojarzeniu z enkorafenibem) w przypadku wybranych działań niepożądanych.**

| Nasilenie działania niepożądanego [a] | Benimetynib |
|---|---|
| Reakcje skórne | |
| Stopień 2 | Należy kontynuować leczenie binimetynibem. W przypadku nasilenia wysypki lub braku poprawy po 2 tygodniach leczenia, należy przerwać stosowanie binimetynibu do czasu zmniejszenia nasilenia do stopnia 0 lub 1., a następnie wznowić leczenie w takiej samej dawce, jeśli powikłanie wystąpiło po raz pierwszy lub w zmniejszonej dawce, jeśli powikłanie stopnia 2. wystąpiło po raz kolejny. |
| Stopień 3 | Należy wstrzymać podawanie binimetynibu do czasu zmniejszenia nasilenia do stopnia 0 lub 1., a następnie wznowić leczenie w takiej samej dawce, jeśli powikłanie wystąpiło po raz pierwszy lub w zmniejszonej dawce, jeśli powikłanie stopnia 3. wystąpiło po raz kolejny. |
| Stopień 4 | Należy całkowicie odstawić leczenie binimetynibem. |
| Powikłania oczne | |
| Objawowe odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. *retinal pigment epithelial detachments*, RPED) (stopnia 2. lub 3.) | Należy wstrzymać podawanie binimetynibu na okres do 2 tygodni i powtórzyć badanie okulistyczne, w tym badanie ostrości wzroku.<br>• Jeśli nasilenie powikłania zmniejszy się do stopnia 0 lub 1., należy wznowić stosowanie binimetynibu w takiej samej dawce. |

| Nasilenie działania niepożądanego [a] | Benimetynib |
|---|---|
| | • Jeśli nasilenie powikłania zmniejszy się do stopnia 2., należy wznowić stosowanie binimetynibu w mniejszej dawce.<br>• W przypadku braku poprawy do stopnia 2. należy całkowicie odstawić binimetynib. |
| Objawowe RPED (stopień 4.) związane z pogorszeniem ostrości wzroku (stopień 4.) | Należy całkowicie odstawić binimetynib. |
| Zakrzep żyły siatkówki (ang. *retinal vein occlusion*, RVO) | Należy całkowicie odstawić binimetynib. |
| Działania niepożądane dotyczące serca | |
| Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) stopnia 2. Lub niedające objawów, bezwzględne zmniejszenie LVEF o ponad 10% w stosunku do wartości początkowej lub poniżej dolnej granicy normy (DGN) | Należy oceniać LVEF co 2 tygodnie.<br>W przypadku braku objawów:<br>• Należy wstrzymać leczenie binimetynibem na okres do 4 tygodni. Należy wznowić podawanie binimetynibu w mniejszej dawce, jeśli w okresie 4 tygodni wystąpią wszystkie poniższe stany:<br>○ LVEF na poziomie lub powyżej DGN,<br>○ bezwzględne zmniejszenie w stosunku do wartości początkowej wynosi 10% lub mniej.<br>• Jeżeli wartość LVEF nie wróci do normy w okresie 4 tygodni, należy całkowicie odstawić binimetynib. |
| Zmniejszenie LVEF stopnia 3. lub 4. bądź objawowa niewydolność lewej komory. | Należy całkowicie odstawić binimetynib.<br>Należy oceniać LVEF co 2 tygodnie do czasu powrotu do normy. |
| Rabdomioliza, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) | |
| Stopień 3. (CK > 5-10 x górna granica normy (GGN)), brak objawów | Należy kontynuować podawanie tej samej dawki binimetynibu i odpowiednio nawadniać pacjenta. |
| Stopień 4. (CK > 10 x GGN), brak objawów | Należy wstrzymać podawanie binimetynibu, aż nastąpi poprawa do stopnia 0 lub 1. Należy odpowiednio nawadniać pacjenta. |
| Stopień 3. lub 4. (CK > 5 x GGN) z objawami ze strony mięśni lub niewydolnością nerek | Należy wstrzymać podawanie binimetynibu, aż nastąpi poprawa do stopnia 0 lub 1.<br>• W przypadku ustąpienia powikłania w ciągu 4 tygodni należy wznowić podawanie binimetynibu w mniejszej dawce lub<br>• Należy całkowicie odstawić binimetynib. |
| Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa z (VTE) | |
| Niepowikłana zakrzepica żył głębokich (DVT) lub zatorowość płucna (PE) stopnia ≤ 3. | Należy wstrzymać podawanie binimetynibu.<br>• W przypadku poprawy do stopnia 0. lub 1. należy wznowić leczenie binimetynibem w zmniejszonej dawce, lub<br>• W przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić binimetynib. |
| Zatorowość płucna stopnia 4. | Należy całkowicie odstawić binimetynib. |
| Nieprawidłowe wyniki laboratoryjnych badań wątroby | |
| Stopień 2. (aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] lub aminotransferazy alaninowej [AlAT]) > 3 x - ≤ 5 x przekraczająca górną granicę normy (GGN). | Należy kontynuować leczenie taką samą dawką binimetynibu. W przypadku braku poprawy po 2 tygodniach, należy przerwać stosowanie binimetynibu, dopóki nasilenie nie zmniejszy się do stopnia 0. lub 1. bądź do wartości początkowych, a następnie wznowić leczenie w takiej samej dawce. |
| Wystąpienie po raz pierwszy powikłania 3. stopnia (AspAT lub AlAT > 5 x GGN i stężenie bilirubiny we krwi > 2 x GGN) | Należy wstrzymać leczenie binimetynibem na okres do 4 tygodni.<br>• W przypadku poprawy do stopnia 0 lub 1. bądź do wartości początkowych należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce, lub<br>• W przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić binimetynib. |
| Wystąpienie po raz pierwszy powikłania stopnia 4. (AspAT lub AlAT > 20 x GGN) | Należy wstrzymać leczenie binimetynibem na okres do 4 tygodni.<br>• W przypadku poprawy do stopnia 0 lub 1. bądź do wartości początkowych należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce, lub<br>• W przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić binimetynib.<br>Lub należy całkowicie odstawić binimetynib. |

| Nasilenie działania niepożądanego [a] | Benimetynib |
|---|---|
| Nawrót powikłania stopnia 3. (AspAT lub AlAT >5 x GGN i stężenie bilirubiny we krwi >2 x GGN) | Należy rozważyć całkowite odstawienie binimetynibu. |
| Nawrót powikłania stopnia 4. (AspAT lub AlAT >20 x GGN) | Należy całkowicie odstawić binimetynib. |
| Śródmiąższowa choroba płuc (ang. interstitial lung disease, ILD), zapalenie płuc | |
| Stopień 2. | Należy wstrzymać leczenie binimetynibem na okres do 4 tygodni.<br>• W przypadku poprawy do stopnia 0 lub 1. należy wznowić leczenie binimetynibem w zmniejszonej dawce, lub<br>• Jeżeli zdarzenie nie ustąpi w okresie 4 tygodni, należy całkowicie odstawić binimetynib. |
| Stopień 3. lub stopień 4. | Należy całkowicie odstawić binimetynib. |

a Wspólne kryteria terminologii dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Raka (NCI CTCAE).

**Tab. 22. Zalecane modyfikacje dawki binimetynibu (stosowanego w skojarzeniu z enkorafenibem) w przypadku innych działań niepożądanych**

| Nasilenie działania niepożądanego | Binimetynib |
|---|---|
| Nawracające lub nietolerowane działania niepożądane stopnia 2.<br>Pierwsze wystąpienie działania niepożądanego stopnia 3. | Należy wstrzymać leczenie binimetynibem na okres do 4 tygodni.<br>• W przypadku poprawy do stopnia 0. lub 1. bądź do poziomu początkowego należy wznowić leczenie binimetynibem w zmniejszonej dawce, lub<br>• W przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić binimetynib. |
| Pierwsze wystąpienie działania niepożądanego stopnia 4. | Należy wstrzymać leczenie binimetynibem na okres do 4 tygodni.<br>• W przypadku poprawy do stopnia 0. lub 1. bądź do poziomu początkowego należy wznowić leczenie binimetynibem w zmniejszonej dawce, lub<br>• W przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić binimetynib.<br>Lub należy całkowicie odstawić binimetynib. |
| Nawracające działania niepożądane stopnia 3. | Należy rozważyć całkowite odstawienie binimetynibu. |
| Nawracające działania niepożądane stopnia 4. | Należy całkowicie odstawić binimetynib. |

*Czas trwania leczenia*

Leczenie należy kontynuować do momentu, gdy pacjent przestanie odnosić korzyści lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

*Pominięte dawki*

W przypadku pominięcia dawki binimetynibu nie należy przyjmować pominiętej dawki, jeśli pozostało mniej niż 6 godzin do przyjęcia następnej zaplanowanej dawki.

*Wymioty*

W przypadku wystąpienia wymiotów po podaniu binimetynibu, pacjent nie powinien przyjmować ponownej dawki, lecz zażyć następną zaplanowaną dawkę.

*Specjalne grupy pacjentów*

*Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

*Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Childa-Pugha). Ponieważ enkorafenib nie jest zalecany u pacjentów z umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha), podawanie binimetynibu nie jest zalecane u tych pacjentów.

*Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

*Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności binimetynibu u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Mektovi jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą. Produkt leczniczy można przyjmować niezależnie od posiłków.

## 3.1.4 Mechanizm działania

**Enkorafenib (Braftovi®)**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych.

Kod ATC: L01EC03

Mechanizm działania

Enkorafenib jest silnym i wysoce selektywnym, drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy RAF konkurującym z ATP. Obliczono, że połowa maksymalnego stężenia hamującego (IC50) enkorafenibu przeciwko enzymom BRAF V600E, BRAF i CRAF wynosi - odpowiednio - 0,35, 0,47 i 0,30 nM. Okresu półtrwania dysocjacji enkorafenibu wynosił >30 godzin i zapewnia wydłużone zahamowanie aktywności pERK. Enkorafenib powoduje supresję szlaku RAF/MEK/ERK w komórkach nowotworowych z ekspresją kilku zmutowanych form kinazy BRAF (V600E, D i K). W szczególności enkorafenib hamuje rozwój komórek czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600E, D and K oraz rozwój komórek raka jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E w warunkach in vitro i in vivo. Enkorafenib nie hamuje szlaku sygnałowego RAF/MEK/ERK w komórkach z ekspresją BRAF typu dzikiego (ang. *wild*).

W skojarzeniu z binimetynibem

Enkorafenib i binimetynib (inhibitor MEK, patrz punkt 5.1 ChPL binimetynibu) hamują szlak MAPK, w efekcie zapewniając silniejsze działanie przeciwnowotworowe w porównaniu ze stosowaniem każdego z tych leków w monoterapii.

W skojarzeniu z cetuksymabem

Jeden z głównych mechanizmów oporności CRC z obecnością mutacji w genie BRAF na inhibitory RAF został zidentyfikowany jako ponowna aktywacja EGFR z pominięciem przekazywania sygnału przez BRAF. Skojarzenie inhibitora BRAF, np. enkorafenibu z lekami ukierunkowanymi na EGFR wykazały, że np. cetuksymab poprawia skuteczność przeciwnowotworową w modelach nieklinicznych.

**Binimetynib (Mektovi®)**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych.

Kod ATC: L01EE03.

Mechanizm działania

Binimetynib jest odwracalnym, niekompetycyjnym do ATP inhibitorem kinazy 1 aktywowanej mitogenami (MEK1 i MEK2), regulowanej sygnałami zewnątrzkomórkowymi. W systemie bezkomórkowym binimetynib hamuje MEK1 i MEK2 przy wartości połowy maksymalnego stężenia hamującego (IC50) wynoszącego 12-46 nM. Białka MEK są nadrzędnymi regulatorami szlaku kinazy regulowanej sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ERK), która przyczynia się do proliferacji komórek. W przypadku czerniaka i innych nowotworów szlak ten jest często aktywowany przez zmutowane formy genu BRAF, który pobudza białko MEK. Binimetynib hamuje aktywację MEK przez BRAF i hamuje aktywność kinazy MEK. Binimetynib hamuje wzrost linii komórkowych czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600 i wykazuje działanie przeciwnowotworowe w modelach zwierzęcych czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600.

*W skojarzeniu z enkorafenibem*

Binimetynib i enkorafenib (inhibitor BRAF, patrz punkt 5.1 ChPL enkorafenibu) hamują szlak MAPK, co powoduje silniejsze działanie przeciwnowotworowe w porównaniu ze stosowaniem każdego z tych leków w monoterapii.

## 3.1.5 Przeciwwskazania

**Enkorafenib (Braftovi®), Binimetynib (Mektovi®)**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

## 3.1.6 Przedawkowanie

**Enkorafenib (Braftovi®)**

Objawy

W przypadku przyjmowania enkorafenibu w dawkach wynoszących od 600 mg do 800 mg raz na dobę, zaobserwowano zaburzenia czynności nerek (hiperkreatynemia stopnia 3.) u 3 na 14 pacjentów. Największą podaną dawkę, która była wynikiem błędu dawkowania, odnotowano u jednego pacjenta, który przez 1 dzień przyjmował enkorafenib w dawce 600 mg dwa razy na dobę (dawka całkowita 1200 mg). Działania niepożądane zgłoszone przez tego pacjenta były zdarzeniami stopnia 1. i obejmowały nudności, wymioty i niewyraźne widzenie. Wszystkie zdarzenia ustąpiły z czasem.

Postępowanie

Nie ma specjalnej metody leczenia przedawkowania. Ponieważ enkorafenib wiąże się z białkami osocza w umiarkowanym stopniu, hemodializa będzie najprawdopodobniej nieskuteczna jako metoda leczenia przedawkowania produktu leczniczego. Nie jest znane żadne antidotum na enkorafenib. W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie

enkorafenibem i monitorować czynność nerek oraz stan pacjenta pod kątem działań niepożądanych. Należy włączyć leczenie objawowe i wspomagające stosownie do potrzeb.

**Binimetynib (Mektovi®)**

Największa dawka binimetynibu ocenianego w monoterapii w badaniach klinicznych wynosiła 80 mg podane doustnie dwa razy na dobę i po jej zastosowaniu odnotowano wystąpienie działań toksycznych na narząd wzroku (chorioretinopatia) i skórę (trądzikowe zapalenie skóry).

Nie ma specjalnej metody leczenia przedawkowania. W przypadku przedawkowania należy wdrożyć leczenie wspomagające i w razie konieczności odpowiednio monitorować stan pacjenta. Ponieważ binimetynib w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, hemodializa będzie najprawdopodobniej nieskuteczna w leczeniu przedawkowania binimetynibu.

## 3.1.7 Działania niepożądane

**Enkorafenib (Braftovi®)**

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania enkorafenibu (450 mg doustnie raz na dobę) w skojarzeniu z binimetynibem (45 mg doustnie dwa razy na dobę) określono w zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa (ang. integrated safety population, ISP) liczącej 372 pacjentów, w tym pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z obecnością mutacji BRAF V600 oraz zaawansowanym NDRP z obecnością mutacji BRAF V600E (określanych dalej jako: „grupa Combo 450 ISP"). W grupie Combo 450 ISP 274 pacjentów otrzymywało skojarzone leczenie nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600 (w ramach dwóch badań II fazy (CMEK162X2110 i CLGX818X2109) i jednego badania III fazy (CMEK162B2301, część 1)), a 98 pacjentów skojarzone leczenie zaawansowanego NDRP z obecnością mutacji BRAF V600E (jedno badanie II fazy (ARRAY-818-202)).

Najczęstszymi (>25%) działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów leczonych enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem były: uczucie zmęczenia, nudności, biegunka, wymioty, ból w jamie brzusznej, miopatia/zaburzenia mięśni i bóle stawowe.

Bezpieczeństwo stosowania enkorafenibu (300 mg doustnie raz na dobę) w skojarzeniu z binimetynibem (45 mg doustnie dwa razy na dobę) oceniono u 257 pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z obecnością mutacji BRAF V600 (zwaną dalej populacją Combo 300), w oparciu o badanie III fazy (CMEK162B2301, część 2). Najczęstsze działania niepożądane (>25%) występujące u pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg podawanym z binimetynibem to: zmęczenie, nudności i biegunka.

Profil bezpieczeństwa enkorafenibu w monoterapii (300 mg doustnie raz na dobę) opracowano na podstawie danych 217 pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z obecnością mutacji BRAF V600 (określanych dalej jako „połączona populacja poddana leczeniu enkorafenibem 300"). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (ADR) (>25%) zgłaszanymi podczas leczenia enkorafenibem 300 były: hiperkeratoza (nadmierne rogowacenie), łysienie, zespół dłoniowo-podeszwowy, uczucie zmęczenia, wysypka, bóle stawów, suchość skóry, nudności, bóle mięśniowe, ból głowy, wymioty i świąd.

Bezpieczeństwo enkorafenibu (300 mg doustnie raz na dobę) w połączeniu z cetuksymabem (dawkowanym zgodnie z ChPL) oceniono u 216 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E na podstawie badania III fazy ARRAY-818-302. Najczęstsze działania niepożądane (>25%) zgłaszane w tej populacji to: zmęczenie, nudności, biegunka, trądzikowe zapalenie skóry, ból brzucha, bóle stawów/bóle mięśniowo-szkieletowe, zmniejszenie apetytu, wysypka i wymioty.

Odsetek pacjentów w badaniu leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem, u których przerwano leczenie z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego wynosił 1,9%.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały podane poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg słownika MedDRA i zostały pogrupowane według częstości występowania w następujący sposób: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej kategorii częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tab. 23. Działania niepożądane.**

| Częstość występowania | Enkorafenib 300 mg w monoterapii (n=217) | Enkorafenib 450 mg w skojarzeniu z binimetynibem (n=372) | Enkorafenib 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem (n=216) |
|---|---|---|---|
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone | | | |
| Bardzo często | Brodawczak skóry*<br>Znamię melanocytowe | | Znamię melanocytowe |
| Często | cuSCC[a]<br>Nowe pierwotne ognisko czerniaka* | cuSCC[a]<br>Brodawczak skóry* | cuSCC[a]<br>Brodawczak skóry*<br>Nowe pierwotne ognisko czerniaka* |
| Niezbyt często | Rak podstawnokomórkowy | Rak podstawnokomórkowy* | Rak podstawnokomórkowy* |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | |
| Bardzo często | | Niedokrwistość | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | |
| Często | Nadwrażliwość[b] | Nadwrażliwośćb | Nadwrażliwość[b] |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | | |
| Bardzo często | Zmniejszenie łaknienia | | Zmniejszenie łaknienia |
| Częstość nieznana | | Zespół rozpadu guza | |
| Zaburzenia psychiczne | | | |
| Bardzo często | Bezsenność | | Bezsenność |
| Zaburzenia układu nerwowego | | | |
| Bardzo często | Ból głowy*<br>Neuropatia obwodowa*<br>Zaburzenia odczuwania smaku* | Neuropatia obwodowa*<br>Zawroty głowy*<br>Ból głowy* | Neuropatia obwodowa*<br>Ból głowy* |
| Często | Niedowład mięśni twarzy[c] | Zaburzenia odczuwania smaku* | Zawroty głowy*<br>Zaburzenia smaku |
| Niezbyt często | | Niedowład mięśni twarzy[c] | |

| Częstość występowania | Enkorafenib 300 mg w monoterapii (n=217) | Enkorafenib 450 mg w skojarzeniu z binimetynibem (n=372) | Enkorafenib 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem (n=216) |
|---|---|---|---|
| Zaburzenia oka | | | |
| Bardzo często | | Pogorszenie widzenia*<br>RPED* | |
| Często | | Zapalenie błony naczyniowej oka* | |
| Niezbyt często | Zapalenie błony naczyniowej oka* | | |
| Zaburzenia serca | | | |
| Często | Częstoskurcz nadkomorowy[d] | LVD[h] | Częstoskurcz nadkomorowy[d] |
| Zaburzenia naczyniowe | | | |
| Bardzo często | | Krwotok[i]<br>Nadciśnienie* | Krwotok[i] |
| Często | | VTE[j] | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | | |
| Bardzo często | Nudności<br>Wymioty*<br>Zaparcie | Nudności<br>Wymioty*<br>Zaparcie<br>Bóle brzucha*<br>Biegunka* | Nudności<br>Wymioty*<br>Zaparcie<br>Bóle brzucha*<br>Biegunka* |
| Często | | Zapalenie jelita grubego[k] | |
| Niezbyt często | Zapalenie trzustki* | Zapalenie trzustki* | Zapalenie trzustki* |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | | |
| Bardzo często | PPES<br>Hiperkeratoza*<br>Wysypka*<br>Suchość skóry*<br>Świąd*<br>Łysienie*<br>Rumień<br>Nadmierna pigmentacja skóry* | Hiperkeratoza*<br>Wysypka*<br>Suchość skóry*<br>Świąd*<br>Łysienie* | Trądzikowe zapalenie skóry*<br>Wysypka*<br>Suchość skóry*<br>Świąd* |
| Często | Trądzikowe zapalenie skóry*<br>Łuszczenie skóry[f]<br>Nadwrażliwość na światło* | Trądzikowe zapalenie skóry*<br>PPES<br>Rumień*<br>Zapalenie tkanki podskórnej*<br>Nadwrażliwość na światło* | Nadmierna pigmentacja skóry<br>PPES<br>Hiperkeratoza*<br>Łysienie<br>Rumień[e] |
| Niezbyt często | | | Łuszczenie skóry[f] |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | |
| Bardzo często | Bóle stawowe*<br>Bóle mięśniowe[g]<br>Bóle kończyn<br>Bóle pleców | Bóle stawowe*<br>Miopatia/Zaburzenia mięśnil<br>Bóle kończyn<br>Bóle pleców* | Ból stawów / ból mięśniowo-szkieletowy*<br>Miopatia / Zaburzenia mięśni*<br>Bóle kończyn<br>Bóle pleców |
| Często | Zapalenie stawów* | | |
| Niezbyt często | | Rabdomioliza | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | |
| Często | Niewydolność nerek* | Niewydolność nerek* | Niewydolność nerek* |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | | |
| Bardzo często | Uczucie zmęczenia*<br>Gorączka* | Uczucie zmęczenia*<br>Gorączka*<br>Obrzęk obwodowy[m] | Uczucie zmęczenia*<br>Gorączka* |
| Badania diagnostyczne | | | |

| Częstość występowania | Enkorafenib 300 mg w monoterapii (n=217) | Enkorafenib 450 mg w skojarzeniu z binimetynibem (n=372) | Enkorafenib 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem (n=216) |
|---|---|---|---|
| Bardzo często | Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT) * | Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi<br>Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT)*<br>Zwiększenie aktywności aminotransferaz* | |
| Często | Zwiększenie aktywności aminotransferaz*<br>Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi*<br>Zwiększenie aktywności lipazy | Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi<br>Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi*<br>Zwiększenie aktywności amylazy<br>Zwiększenie aktywności lipazy | Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi*<br>Zwiększenie aktywności aminotransferaz* |
| Niezbyt często | Zwiększenie aktywności amylazy | | Zwiększenie aktywności amylazy<br>Zwiększenie aktywności lipazy |

* Złożone terminy, które obejmowały więcej niż jeden preferowany termin

a W tym rogowiak kolczystokomórkowy, rak płaskonabłonkowy i rak płaskonabłonkowy skóry

b W tym, ale nie wyłącznie obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość na lek, nadwrażliwość, zapalenie naczyń z nadwrażliwości i pokrzywka

c W tym zaburzenie nerwu twarzowego, porażenie nerwu twarzowego, niedowład mięśni twarzy, porażenie Bella

d W tym, ale nie wyłącznie dodatkowe skurcze i częstoskurcz zatokowy

e W tym rumień, rumień uogólniony, rumień podeszwowy

f W tym złuszczające zapalenie skóry, złuszczanie skóry, złuszczająca wysypka

g W tym bóle mięśniowe, męczliwość mięśni, uraz mięśnia, kurcze mięśniowe, osłabienie siły mięśniowej

h W tym niewydolność lewej komory, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, niewydolność serca i nieprawidłowa frakcja wyrzutowa

i W tym krwotoki o różnej lokalizacji, obejmujące (ale nie wyłącznie) krwotok mózgowy, krwotok śródczaszkowy, krwotok z pochwy, obfite krwawienie miesiączkowe, krwawienie międzymiesiączkowe, obecność świeżej krwi w kale, krwioplucie, obecność krwi w jamie opłucnej, krwotok z przewodu pokarmowego i krwiomocz

j W tym, ale nie wyłącznie zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich, zator, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, zakrzepica, zapalenie żył, zespół żyły głównej górnej, zakrzepica żyły krezkowej i zakrzepica żyły głównej

k W tym zapalenie jelita grubego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy oraz zapalenie odbytnicy lub odbytu

l W tym bóle mięśniowe, osłabienie siły mięśniowej, kurcze mięśniowe, uraz mięśnia, miopatia, zapalenie mięśni

m W tym, ale nie wyłącznie zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęki obwodowe, obrzęki miejscowe, obrzęk uogólniony i opuchlizna

Podczas stosowania enkorafenibu w dawce 300 mg raz na dobę w skojarzeniu z binimetynibem w dawce 45 mg dwa razy na dobę (Combo 300) w badaniu CMEK162B2301 - Część 2, kategoria częstości była mniejsza w porównaniu do łącznej populacji Combo 450 w przypadku następujących działań niepożądanych: niedokrwistość, neuropatia obwodowa, krwotok, nadciśnienie tętnicze, świąd (często) i zapalenie okrężnicy, zwiększona aktywność amylazy i zwiększona aktywność lipazy (niezbyt często).

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Złośliwe nowotwory skóry*

#### *Rak płaskonabłonkowy skóry*

#### *Czerniak i NDRP*

W grupie Combo 450 ISP odnotowano przypadki cuSCC, w tym rogowiaka kolczystokomórkowego, u 3,0% (11/372) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia cuSCC (dowolnego stopnia) wynosiła 6,5 miesiąca (zakres od 1,0 do 22,8 miesiąca).

W połączonej populacji poddanej leczeniu enkorafenibem 300 odnotowano przypadki cuSCC u 7,4% (16/217) pacjentów. W grupie pacjentów uczestniczących w badaniu III fazy

(CMEK162B2301), u których rozwinął się cuSCC, mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia cuSCC (dowolnego stopnia) wynosiła 2,3 miesiąca (zakres od 0,3 do 12,0 miesięcy).

*Zdarzenia dotyczące oka*

*Czerniak i NDRP*

W grupie Combo 450 ISP zapalenie błony naczyniowej oka zgłoszono u 3,5% (13/372) pacjentów i sklasyfikowano jako zdarzenie stopnia 1. u 0,5% (2/372) pacjentów, stopnia 2. u 2,7% (10/372) pacjentów i stopnia 3. u 0,3% (1/372) pacjentów. Zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie i pogorszenie ostrości wzroku, występowały u 23,1% (86/372) pacjentów. Zapalenie błony naczyniowej oka i zaburzenia widzenia były najczęściej odwracalne.

Przypadki RPED występowały u 22,3% (83/372) pacjentów, większość z nich była stopnia 1.-2. i u 1,6% (6/372) odnotowano zdarzenie stopnia 3.

W badaniu CMEK162B2301 – Część 2, w ramieniu Combo 300, obserwowano u 12,5% (32/257) pacjentów przypadki RPED z 0,4% (1/257) zdarzeniem stopnia 4.

*Niewydolność lewej komory serca*

Przypadki LVD (niewydolność lewej komory) zgłaszano podczas stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem w leczeniu czerniaka i NDRP.

*Krwotok*

*Czerniak i NDRP*

W grupie Combo 450 ISP odnotowano przypadki zdarzeń krwotocznych u 16,7% (62/372) pacjentów. Większość zdarzeń była stopnia 1. lub 2.: 13,2% (49/372), a 3,5% (13/372) przypadków sklasyfikowano jako zdarzenia stopnia ≥3. U nielicznych pacjentów konieczne było wstrzymanie dawkowania lub zmniejszenie dawki (2,4%, czyli 9/372). Zdarzenia krwotoczne doprowadziły do odstawienia leczenia u 0,8% (3/372) pacjentów. Najczęściej występującymi zdarzeniami krwotocznymi były krwiomocz u 2,7% (10/372) pacjentów, obecność świeżej krwi w kale u 2,7% (10/372) pacjentów i krwawienie z odbytnicy u 2,2% (8/372) pacjentów.

U jednego pacjenta wystąpił zakończony zgonem krwotok z wrzodu żołądka, któremu towarzyszyła niewydolność wielonarządowa będąca współprzyczyną zgonu.

U 1,3% (5/372) pacjentów zgłoszono krwotok mózgowy/krwotok śródczaszkowy, który spowodował zgon u 4 pacjentów. Wszystkie zdarzenia wystąpiły w kontekście nowych lub postępujących przerzutów do mózgu.

W badaniu CMEK162B2301 - Część 2, w ramieniu Combo 300, przypadki zdarzeń krwotocznych obserwowano u 6,6% (17/257) pacjentów i sklasyfikowano je jako zdarzenia stopnia 3.-4. u 1,6% (4/257) pacjentów.

*Nadciśnienie tętnicze krwi*

Przypadki nadciśnienia zgłaszano podczas stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem u pacjentów z czerniakiem i pacjentów z NDRP.

*Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa*

Przypadki VTE zgłaszano podczas stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem u pacjentów z czerniakiem i pacjentów z NDRP.

*Zapalenie trzustki*

*Czerniak i NDRP*

W grupie Combo 450 ISP zgłaszano zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych, w większości przypadków bezobjawowe. Zwiększenie aktywności amylazy i lipazy odnotowano - odpowiednio - u 4,0% (15/372) oraz 7,8% (29/372) pacjentów. U 0,8% (3/372) pacjentów zgłoszono wystąpienie zapalenia trzustki. U wszystkich 3 pacjentów wystąpiły zdarzenia stopnia 3. Zapalenie trzustki doprowadziło do przerwania dawkowania u 1/372 (0,3%) pacjentów.

*Reakcje skórne*

*Wysypka*

*Czerniak i NDRP*

W grupie Combo 450 ISP odnotowano przypadki wysypki u 20,4% (76/372) pacjentów. Większość zdarzeń miała łagodne nasilenie, a jedynie u 1,1% (4/372) pacjentów zdarzenia były stopnia 3. lub 4. Wysypka była przyczyną zakończenia leczenia u 0,8% (3/372) pacjentów i przerwania dawkowania lub modyfikacji dawki u 2,4% (9/372) pacjentów.

W połączonej populacji poddanej leczeniu enkorafenibem 300 wystąpienie wysypki zgłoszono u 43,3% (94/217) pacjentów. Większość zdarzeń miała łagodne nasilenie, a jedynie u 4,6% (10/217) pacjentów zdarzenia były stopnia 3. lub 4. Wysypka była przyczyną zakończenia leczenia u 0,5% (1/217) pacjentów i przerwania dawkowania lub modyfikacji dawki u 7,4% (16/217) pacjentów.

*Zespół dłoniowo-podeszwowy (PPES)*

*Czerniak i NDRP*

PPES zgłoszono u 5,1% (19/372) pacjentów w grupie Combo 450 ISP. Wszystkie działania niepożądane PPES były stopnia 1. (2,7%) lub 2. (2,4%). U 1,1% (4/372) pacjentów przerwano dawkowanie lub zmodyfikowano dawkę.

W ramieniu Combo 300 w Części 2 głównego badania, PPES odnotowano u 3,9% (10/257) pacjentów i sklaryfikowano jest jako stopnia 3. u 0,4% (1/257) pacjentów.

W połączonej populacji poddanej leczeniu enkorafenibem 300 wystąpienie PPES zgłoszono u 51,6% (112/217) pacjentów. Większość zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane: zdarzenia stopnia 1. wystąpiły u 12,4% (27/217) pacjentów, stopnia 2. u 26,7% (58/217) pacjentów i stopnia 3. u 12,4% (27/217) pacjentów. PPES był przyczyną zakończenia leczenia u 4,1% (9/217) pacjentów i przerwania dawkowania lub modyfikacji dawki u 23,0% (50/217) pacjentów.

*Trądzikopodobne zapalenie skóry*

*Czerniak i NDRP*

Przypadki trądzikopodobnego zapalenia skóry zgłaszano podczas stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem (patrz punkt 4.8 ChPL binimetynibu).

*Nadwrażliwość na światło*

*Czerniak i NDRP*

Nadwrażliwość na światło stwierdzono u 4,3% (16/372) pacjentów w grupie Combo 450 ISP. Większość zdarzeń było stopnia 1.-2., przy czym zdarzenia stopnia 3. zgłoszono u 0,3% (1/372) pacjentów, a żadne zdarzenie nie doprowadziło do przerwania leczenia. Przypadki przerwania dawkowania lub modyfikacji dawki zgłoszono u 0,3% (1/372) pacjentów.

W połączonej populacji poddanej leczeniu enkorafenibem 300, wystąpienie nadwrażliwości na światło zgłoszono u 4,1% (9/217) pacjentów. Wszystkie zdarzenia były stopnia 1.-2. Żadne zdarzenie nie wymagało przerwania leczenia, modyfikacji dawki ani przerwania dawkowania.

*Niedowład mięśni twarzy*

*Czerniak i NDRP*

Niedowład mięśni twarzy wystąpił u 0,8% (3/372) pacjentów w grupie Combo 450 ISP, w tym stopnia 3. u 0,3% (1/372) pacjentów. Zdarzenia były odwracalne i żadne zdarzenie nie doprowadziło do przerwania leczenia. Przypadki przerwania dawkowania lub modyfikacji dawki zgłoszono u 0,3% (1/372) pacjentów.

W połączonej populacji poddanej leczeniu enkorafenibem 300 niedowład mięśni twarzy stwierdzono u 7,4% (16/217) pacjentów. Większość zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane: zdarzenia stopnia 1. wystąpiły u 2,3% (5/217) pacjentów, stopnia 2. u 3,7% (8/217) pacjentów i stopnia 3. u 1,4% (3/217) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia niedowładu mięśni twarzy wyniosła 0,3 miesiąca (zakres 0,1 do 12,1 miesięcy). Niedowład mięśni twarzy był zazwyczaj odwracalny i doprowadził do przerwania leczenia u 0,9% (2/217) pacjentów. Przypadki przerwania dawkowania lub modyfikacji dawki zgłoszono u 3,7% (8/217) pacjentów, a leczenie objawowe obejmujące kortykosteroidy zgłoszono u 5,1% (11/217) pacjentów.

*Zwiększona aktywność CK i rabdomioliza*

Przypadki zwiększonego stężenia CK i rabdomiolizy obserwowano podczas stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem u pacjentów z czerniakiem i pacjentów z NDRP.

*Zaburzenia czynności nerek*

*Czerniak i NDRP*

W grupie Combo 450 ISP zaobserwowano łagodne zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (w większości przypadków - stopnia 1. i niedający objawów) u 9,4% (35/372) pacjentów, a w stopniu 3. lub 4. u 0,8% (3/372) pacjentów. Niewydolność nerek, w tym ostre uszkodzenie nerek, niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek, zgłoszono u 3,5% (13/372) pacjentów leczonych enkorafenibem i binimetynibem, a zdarzenia stopnia 3. lub 4. odnotowano u 1,9% (7/372) pacjentów. Niewydolność nerek na ogół była odwracalna po przerwaniu leczenia, nawodnieniu pacjenta i zastosowaniu innych terapii wspomagających.

*Nieprawidłowe wyniki laboratoryjnych badań wątroby*

*Czerniak i NDRP*

Częstość występowania nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych dotyczących wątroby zgłaszanych w grupie Combo 450 ISP opisano poniżej:

- Zwiększenie aktywności aminotransferaz: 16,4% (61/372) ogółem; 6,5% (24/372) stopnia 3.
- Zwiększenie aktywności GGT: 11,3% (42/372) ogółem; 6,7% (25/372) stopnia 3.-4.

W badaniu CMEK162B2301 - Część 2, w ramieniu Combo 300, zakres nieprawidłowości badań laboratoryjnych wątroby przedstawiał się następująco:

- Zwiększenie aktywności aminotransferaz: 13,2% (34/257) ogółem - 5,4% (14/257) stopnia 3.-4.
- Zwiększenie aktywności GGT: 14,0% (36/257) ogółem - 4,7% (12/257) stopnia 3.-4.

*Zaburzenia żołądka i jelit*

*Czerniak i NDRP*

W grupie Combo 450 ISP biegunkę stwierdzono u 41,7% (155/372) pacjentów, u 3,8% (14/372) pacjentów była stopnia 3.-4. Biegunka była przyczyną zakończenia leczenia u 0,8% pacjentów i przerwania dawkowania lub modyfikacji dawki u 8,1% pacjentów.

Zaparcia występowały u 24,7% (92/372) pacjentów i były stopnia 1. lub 2. Ból w jamie brzusznej zgłaszano u 28,5% (106/372) pacjentów i był stopnia 3. u 2,2% (8/372) pacjentów. Nudności występowały u 46,0% (171/372) pacjentów i były stopnia 3. u 3,0% (11/372) pacjentów. Wymioty odnotowano u 31,2% (116/372) pacjentów i były stopnia 3. u 1,9% (7/372) pacjentów.

W badaniu CMEK162B2301 - Część 2, w ramieniu Combo 300, nudności zaobserwowano u 27,2% (70/257) pacjentów i były stopnia 3. u 1,6% (4/257) pacjentów. Wymioty wystąpiły u 15,2% (39/257) pacjentów i odnotowano wymioty stopnia 3. u 0,4% (1/257) pacjentów. Biegunka wystąpiła u 28,4% (73/257) pacjentów, zgłaszano biegunkę stopnia 3. u 1,6% (4/257) pacjentów.

*Niedokrwistość*

*Czerniak i NDRP*

W grupie Combo 450 ISP wystąpienie niedokrwistości zgłoszono u 23,1% (86/372) pacjentów; u 7,0% (26/372) pacjentów wystąpiła niedokrwistość stopnia 3. lub 4. Żaden pacjent nie odstawił leczenia z powodu niedokrwistości, a 3,2% (12/372) pacjentów wymagało przerwania dawkowania lub modyfikacji dawki.

W badaniu CMEK162B2301 - Część 2, w ramieniu Combo 300, niedokrwistość obserwowano u 9,7% (25/257) pacjentów ze stopniem 3.-4. Odnotowanym u 2,7% (7/257) pacjentów.

*Ból głowy*

*Czerniak i NDRP*

W grupie Combo 450 ISP ból głowy wystąpił u 18,8% (70/372) pacjentów, w tym stopnia 3. u 1,1% (4/372) pacjentów.

W badaniu CMEK162B230 1 - Część 2, w ramieniu Combo 300, ból głowy odnotowano u 12,1% (31/257) pacjentów, a u 0,4% (1/257) pacjentów był stopnia 3.

*Zmęczenie*

*Czerniak i NDRP*

W grupie Combo 450 ISP zmęczenie wystąpiło u 48,1% (179/372) pacjentów, w tym stopnia 3. lub 4. u 4,3% (16/372) pacjentów.

W badaniu CMEK162B2301 - Część 2, w ramieniu Combo 300, zmęczenie obserwowano u 33,5% (86/257) pacjentów z 1,6% (4/257) zdarzeń 3.-4. stopnia.

Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci w podeszłym wieku*

*Czerniak i NDRP*

W grupie Combo 450 ISP (n=372) 230 pacjentów (61,8%) było w wieku <65 lat, 107 pacjentów (28,8%) w wieku 65-74 lat, a 35 pacjentów (9,4%) w wieku >75 lat. Nie zaobserwowano ogólnych różnic pod względem bezpieczeństwa lub skuteczności pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku (≥65 lat) a młodszymi pacjentami, z wyjątkiem biegunki i świądu, które występowały częściej u pacjentów w podeszłym wieku.

W porównaniu z pacjentami poniżej 75 lat, w podgrupie wiekowej pacjentów ≥75 lat częściej notowano reakcje niepożądane stopnia ≥3. (62,9% vs 47,5%), działania niepożądane (wszystkich stopni) wymagające modyfikacji dawki dowolnego z badanych leków (60,0% vs 48,1%) lub działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (25,7% vs 7,4%). Do najczęstszych działań niepożądanych, które występowały częściej u pacjentów w wieku ≥75 lat niż u pacjentów poniżej 75 lat, należały zmęczenie, nudności, biegunka, wymioty i niedokrwistość.

**Binimetynib (Mektovi®)**

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania binimetynibu (45 mg doustnie dwa razy na dobę) w skojarzeniu z enkorafenibem (450 mg doustnie raz na dobę) oceniano w zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa (ang. integrated safety population, ISP) liczącej 372 pacjentów, w tym pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z obecnością mutacji BRAF V600 oraz pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją BRAF V600E (określanych dalej jako grupa Combo 450 ISP). W grupie Combo 450 ISP 274 pacjentów otrzymywało skojarzone leczenie nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600 (w ramach dwóch badań II fazy (CMEK162X2110 i CLGX818X2109) i jednego badania III fazy (CMEK162B2301, Część 1)), a 98 pacjentów skojarzone leczenie zaawansowanego NDRP z obecnością mutacji BRAF V600E (jedno badanie II fazy bez randomizacji (ARRAY-818-202)).

Najczęstszymi (>25%) działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów leczonych binimetynibem z enkorafenibem były: zmęczenie, nudności, biegunka, wymioty, ból w jamie brzusznej, miopatia/zaburzenia mięśni i bóle stawów.

Bezpieczeństwo stosowania enkorafenibu (300 mg doustnie raz na dobę) w skojarzeniu z binimetynibem (45 mg doustnie dwa razy na dobę) oceniono u 257 pacjentów

z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600 (zwaną dalej populacją Combo 300), w oparciu o badanie III fazy (CMEK162B2301, Część 2). Najczęstsze działania niepożądane (≥25%) występujące u pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg podawanym z binimetinibem to: zmęczenie, nudności i biegunka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały podane poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania określoną w następujący sposób: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tab. 24. Działania niepożądane występujące u pacjentów otrzymujących binimetynib w skojarzeniu z enkorafenibem w zalecanych dawkach (n = 372)**

| Klasyfikacja układów i narządów | Działanie niepożądane | Częstość występowania (wszystkie stopnie) |
|---|---|---|
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone | Rak płaskonabłonkowy skóry[a] | Często |
| | Brodawczak skóry* | Często |
| | Rak podstawnokomórkowy* | Niezbyt często |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Niedokrwistość | Bardzo często |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Nadwrażliwość[b] | Często |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Zespół rozpadu guza | Częstość nieznana |
| Zaburzenia układu nerwowego | Neuropatia obwodowa* | Bardzo często |
| | Zawroty głowy* | Bardzo często |
| | Ból głowy* | Bardzo często |
| | Zaburzenia odczuwania smaku | Często |
| | Niedowład mięśni twarzy[c] | Niezbyt często |
| Zaburzenia oka | Pogorszenie widzenia* | Bardzo często |
| | Odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki* | Bardzo często |
| | Zapalenie błony naczyniowej oka* | Często |
| Zaburzenia serca | Niewydolność lewej komory serca[d] | Często |
| Zaburzenia naczyniowe | Krwotok[e] | Bardzo często |
| | Nadciśnienie tętnicze* | Bardzo często |
| | Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa[f] | Często |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Bóle brzucha* | Bardzo często |
| | Biegunka* | Bardzo często |
| | Wymioty* | Bardzo często |
| | Nudności | Bardzo często |
| | Zaparcia | Bardzo często |
| | Zapalenie jelita grubego[g] | Często |
| | Zapalenie trzustki* | Bardzo często |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Hiperkeratoza* | Bardzo często |
| | Wysypka* | Bardzo często |
| | Suchość skóry* | Bardzo często |

| Klasyfikacja układów i narządów | Działanie niepożądane | Częstość występowania (wszystkie stopnie) |
|---|---|---|
| | Świąd* | Bardzo często |
| | Łysienie* | Bardzo często |
| | Nadwrażliwość na światło* | Często |
| | Trądzikowe zapalenie skóry* | Często |
| | Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa | Często |
| | Rumień* | Często |
| | Zapalenie tkanki podskórnej* | Często |
| Zaburzenia mięśniowoszkieletowe i tkanki łącznej | Bóle stawów* | Bardzo często |
| | Miopatia/Zaburzenia mięśni[h] | Bardzo często |
| | Bóle pleców* | Bardzo często |
| | Bóle kończyn | Bardzo często |
| | Rabdomioliza | Niezbyt często |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Niewydolność nerek* | Często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Gorączka* | Bardzo często |
| | Obrzęk obwodowy[i] | Bardzo często |
| | Zmęczenie* | Bardzo często |
| Badania diagnostyczne | Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi | Bardzo często |
| | Zwiększenie aktywności aminotransferaz* | Bardzo często |
| | Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy* | Bardzo często |
| | Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi * | Często |
| | Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi | Często |
| | Zwiększenie aktywności amylazy | Często |
| | Zwiększenie aktywności lipazy | Często |

* Złożone terminy, które obejmowały więcej niż jeden preferowany termin
a W tym rogowiak kolczystokomórkowy, rak płaskonabłonkowy, rak płaskonabłonkowy skóry
b W tym, ale nie wyłącznie obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość na produkt leczniczy, nadwrażliwość, zapalenie naczyń z nadwrażliwości i pokrzywka
c W tym zaburzenia dotyczące nerwu twarzowego, porażenie nerwu twarzowego, niedowład mięśni twarzy, porażenie Bella
d W tym niewydolność lewej komory, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, niewydolność serca i nieprawidłowa frakcja wyrzutowa
e W tym krwotoki o różnej lokalizacji, obejmujące (ale nie wyłącznie) krwotok mózgowy, krwotok śródczaszkowy, krwotok z pochwy, obfite krwawienie miesiączkowe, krwawienie międzymiesiączkowe, obecność świeżej krwi w kale, krwioplucie, obecność krwi w jamie opłucnej, krwotok z przewodu pokarmowego i krwiomocz
f W tym, ale nie wyłącznie zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich, zator, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, zakrzepica, zapalenie żył, zespół żyły głównej górnej, zakrzepica żyły krezkowej i zakrzepica żyły głównej
g W tym zapalenie jelita grubego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy oraz zapalenie odbytnicy lub odbytu
h W tym bóle mięśni, osłabienie siły mięśniowej, kurcze mięśni, uraz mięśnia, miopatia, zapalenie mięśni
i W tym, ale nie wyłącznie zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęki obwodowe, obrzęki miejscowe, obrzęk uogólniony i opuchlizna

Gdy stosowano enkorafenib w dawce 300 mg raz na dobę w skojarzeniu z binimetynibem 45 mg dwa razy na dobę (Combo 300) w badaniu CMEK162B2301-Część 2, kategoria częstości była niższa w porównaniu do połączonej populacji leczonej Combo 450 w przypadku

następujących działań niepożądanych: niedokrwistość, neuropatia obwodowa, krwotok, nadciśnienie tętnicze, świąd (często) i zapalenie okrężnicy, zwiększone stężenie amylazy i zwiększone stężenie lipazy (niezbyt często).

Opis wybranych działań niepożądanych

*Nowotwory skórne*

Przypadki CuSCC zgłaszano podczas stosowania binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem.

*Powikłania oczne*

W grupie Combo 450 ISP zgłoszono występowanie odwarstwienia nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED) u 22,3% (83/372) pacjentów. RPED było stopnia 1. (bezobjawowe) u 15,6% (58/372) pacjentów, stopnia 2. u 5,1% (19/372) pacjentów i stopnia 3. u 1,6% (6/372) pacjentów. Większość zdarzeń zgłaszano jako retinopatię, odwarstwienie siatkówki, płyn podsiatkówkowy, obrzęk plamki i chorioretinopatię surowiczą, i były one przyczyną przerwania stosowania produktu leczniczego lub modyfikacji dawki u 3,8% (14/372) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia RPED (dowolnego stopnia) wynosiła 1,4 miesiąca (zakres od 0,0 do 17,5 miesiąca). Zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie i pogorszenie ostrości wzroku, występowały u 23,1% (86/372) pacjentów. Pogorszenie widzenia było na ogół przemijające.

Podczas stosowania binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem zgłaszano również przypadki zapalenia błony naczyniowej oka (patrz punkt 4.8 ChPL enkorafenibu).

W badaniu CMEK162B2301-Część 2, w ramieniu Combo 300, obserwowano przypadki RPED u 12,5% (32/257) pacjentów ze zdarzeniem stopnia 4. u 0,4% (1/257).

*Niewydolność lewej komory serca*

W grupie Combo 450 ISP, u 9,4% (35/372) pacjentów zgłoszono niewydolność lewej komory serca. Zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 1,3% (5/372) pacjentów. Niewydolność lewej komory serca doprowadziła do przerwania leczenia u 0,8% (3/372) pacjentów i doprowadziła do przerwania stosowania produktu leczniczego lub zmniejszenia dawki u 6,2% (23/372) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia niewydolności lewej komory serca (dowolnego stopnia) wynosiła 5,2 miesiąca (zakres od 0,0 do 25,7 miesiąca) u pacjentów, u których stwierdzono wartość LVEF poniżej 50%. Średnia wartość LVEF zmniejszyła się o 5,3% w grupie Combo 450 ISP ze średniej początkowej wartości 63,3% do 58,0%. Niewydolność lewej komory serca była na ogół odwracalna po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania produktu leczniczego.

*Krwotok*

W grupie Combo 450 ISP odnotowano przypadki zdarzeń krwotocznych u 16,7% (62/372) pacjentów. Większość zdarzeń była stopnia 1. lub 2.: 13,2% (49/372), a 3,5% (13\372) przypadków sklasyfikowano jako zdarzenia stopnia ≥3. U nielicznych pacjentów konieczne było wstrzymanie stosowania produktu leczniczego lub zmniejszenie dawki (2,4%, czyli 9/372). Zdarzenia krwotoczne doprowadziły do przerwania leczenia u 0,8% (3/372) pacjentów. Najczęściej występującymi zdarzeniami krwotocznymi były krwiomocz u 2,7% (10/372) pacjentów, obecność świeżej krwi w kale u 2,7% (10/372) pacjentów i krwawienie z odbytnicy u 2,2% (8/372) pacjentów. U jednego pacjenta odnotowano zakończony zgonem

krwotok z wrzodu żołądka, któremu towarzyszyła niewydolność wielonarządowa będąca współprzyczyną zgonu. U 1,3% (5/372) pacjentów wystąpił krwotok mózgowy/krwotok śródczaszkowy, który spowodował zgon u 4 pacjentów. Wszystkie zdarzenia wystąpiły w przypadku nowych lub postępujących przerzutów do mózgu.

W badaniu CMEK162B2301-Część 2, w ramieniu Combo 300, zdarzenia krwotoczne odnotowano u 6,6% (17/257) pacjentów i zdarzenia stopnia 3.-4. wystąpiły u 1,6% (4/257) pacjentów.

*Nadciśnienie tętnicze krwi*

W grupie Combo 450 ISP wystąpienie po raz pierwszy wysokiego ciśnienia tętniczego lub nasilenie istniejącego wcześniej nadciśnienia tętniczego odnotowano u 11,0% (41/372) pacjentów. Nadciśnienie tętnicze sklasyfikowano jako zdarzenie stopnia 3. u 5,1% (19/372) pacjentów, z czego część stanowiły przypadki przełomu nadciśnieniowego (0,3%, czyli 1/372). Nadciśnienie doprowadziło do przerwania leczenia lub modyfikacji dawki u 2,2% (8/372) pacjentów. Działania niepożądane związane z nadciśnieniem tętniczym wymagały zastosowania dodatkowej terapii u 7,5% (28/372) pacjentów.

*Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa*

W grupie Combo 450 ISP żylna choroba zakrzepowo-zatorowa wystąpiła u 4,8% (18/372) pacjentów w tym u 1,9% (7/372) pacjentów rozwinęła się zatorowość płucna. VTE sklasyfikowano jako zdarzenie stopnia 1. lub 2. u 4,0% (15/372) pacjentów i stopnia 3. lub 4. u 0,8% (3/372) pacjentów. VTE była przyczyną przerwania stosowania produktu leczniczego lub modyfikacji dawki u 1,1% (4/372) pacjentów i wymagała zastosowania dodatkowej terapii u 4,6% (17/372) pacjentów.

*Zapalenie trzustki*

Zapalenie trzustki zgłaszano podczas stosowania binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem.

*Reakcje skórne*

Podczas stosowania binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem mogą występować reakcje skórne.

*Wysypka*

W grupie Combo 450 ISP odnotowano przypadki wysypki u 20,4% (76/372) pacjentów. Większość zdarzeń miała łagodne nasilenie, a jedynie u 1,1% (4/372) pacjentów zdarzenia były stopnia 3. lub 4. Wysypka była przyczyną zakończenia leczenia u 0,8% (3/372) pacjentów i przerwania stosowania produktu leczniczego lub modyfikacji dawki u 2,4% (9/372) pacjentów.

*Trądzikowe zapalenie skóry*

W grupie Combo 450 ISP trądzikowe zapalenie skóry wystąpiło u 4,0% (15/372) pacjentów. Trądzikowe zapalenie skóry było stopnia 1. lub 2.u 3,8% (14/372) pacjentów, a stopnia 3. u 0,3% (1/372) pacjentów. Żadne zdarzenie nie doprowadziło do zakończenia leczenia. Modyfikację dawki zgłoszono u 0,5% (2/372) pacjentów.

*Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa*

Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa może wystąpić podczas stosowania binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem (patrz punkt 4.8 ChPL enkorafenibu).

*Nadwrażliwość na światło*

Nadwrażliwość na światło stwierdzono u 4,3% (16/372) pacjentów w grupie Combo 450 ISP. Większość zdarzeń było stopnia 1. - 2., przy czym zdarzenia stopnia 3. zgłoszono u 0,3% (1/372) pacjentów, a żadne zdarzenie nie doprowadziło do zakończenia leczenia. Przypadki przerwania stosowania produktu leczniczego lub modyfikacji dawki zgłoszono u 0,3% (1/372) pacjentów.

*Niedowład mięśni twarzy*

Podczas stosowania binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem zgłoszono niedowład mięśni twarzy.

*Zwiększona aktywność CK, rabdomioliza*

W grupie Combo 450 ISP u 23,9% (89/372) pacjentów zgłoszono zwiększoną aktywność CK we krwi, która w większości przypadków miała łagodne nasilenie i nie powodowała objawów. Działania niepożądane stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 5,1% (19/372) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: 0,5 do 26 miesięcy).

Przypadki rabdomiolizy zgłoszono u 0,3% (1/372) pacjentów leczonych enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem. U tego pacjenta rabdomiolizie towarzyszyło dające objawy zwiększenie aktywności CK stopnia 4.

*Zaburzenia czynności nerek*

Podczas stosowania binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem występowało zwiększone stężenie kreatyniny we krwi i niewydolność nerek (patrz punkt 4.8 ChPL enkorafenibu).

*Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby*

Częstości występowania nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych wątroby zgłaszanych w grupie Combo 450 ISP opisano poniżej:

- Zwiększona aktywność aminotransferaz: 16,4% (61/372) ogółem; 6,5% (24/372) stopnia 3.
- Zwiększona aktywność GGT: 11,3% (42/372) ogółem; 6,7% (25/372) stopnia 3.-4.

W badaniu CMEK162B2301-Część 2, w ramieniu Combo 300, częstość występowania nieprawidłowych wyników laboratoryjnych badań wątroby opisano poniżej:

- Zwiększona aktywność aminotranseraz: 13,2% (34/257) ogółem; 5,4% (14/257) stopnia 3.-4.
- Zwiększona aktywność GGT: 14,0% (36/257) ogółem - 4,7% (12/257) stopnia 3.-4.,

*Zaburzenia żołądka i jelit*

W grupie Combo 450 ISP biegunkę stwierdzono u 41,7% (155/372) pacjentów, a u 3,8% (14/372) pacjentów była ona stopnia 3. lub 4. Biegunka była przyczyną zakończenia leczenia u 0,8% pacjentów i przerwania stosowania produktu leczniczego lub modyfikacji dawki u 8,1% pacjentów. Zaparcia występowały u 24,7% (92/372) pacjentów i były stopnia 1. lub 2. Ból

w jamie brzusznej zgłaszano u 28,5% (106/372) pacjentów i był stopnia 3. u 2,2% (8/372) pacjentów. Nudności występowały u 46,0% (171/372) pacjentów i miały nasilenie stopnia 3. u 3,0% (11/372) pacjentów. Wymioty odnotowano u 31,2% (116/372) pacjentów i miały nasilenie stopnia 3. u 1,9% (7/372) pacjentów.

W badaniu CMEK162B2301-Część 2, w ramieniu Combo 300, nudności zaobserwowano u 27,2% (70/257) pacjentów i miały nasilenie stopnia 3. u 1,6% (4/257) pacjentów. Wymioty wystąpiły u 15,2% (39/257) pacjentów, a ich nasilenie 3. stopnia zgłaszano u 0,4% (1/257) pacjentów. Biegunka wystąpiła u 28,4% (73/257) pacjentów, a jej nasilenie 3. stopnia zgłoszono u 1,6% (4/257) pacjentów. Zaburzenia żołądka i jelit były zazwyczaj leczone standardową terapią.

*Niedokrwistość*

W grupie Combo 450 ISP wystąpienie niedokrwistości zgłoszono u 23,1% (86/372) pacjentów; u 7,0% (26/372) pacjentów była ona stopnia 3. lub 4. Żaden pacjent nie odstawił leczenia z powodu niedokrwistości, a u 3,2% (12/372) pacjentów konieczne było przerwanie stosowania produktu leczniczego lub modyfikacja dawki. W badaniu CMEK162B2301-Część 2., w ramieniu Combo 300, odnotowano przypadki niedokrwistości u 9,7% (25/257) pacjentów, a jej nasilenie stopnia 3.-4. zgłoszono u 2,7% (7/257) pacjentów.

*Ból głowy*

W grupie Combo 450 ISP ból głowy wystąpił u 18,8% (70/372) pacjentów, w tym stopnia 3. u 1,1% (4/372) pacjentów. W badaniu CMEK162B2301-Część 2, w ramieniu Combo 300, ból głowy odnotowano u 12,1% (31/257) pacjentów, w tym stopnia 3. u 0,4% (1/257) pacjentów.

*Zmęczenie*

W grupie Combo 450 ISP zmęczenie wystąpiło u 48,1% (179/372) pacjentów, w tym stopnia 3. lub 4. u 4,3% (16/372) pacjentów. W badaniu CMEK162B2301-Część 2, w ramieniu Combo 300, zmęczenie obserwowano u 33,5% (86/257) pacjentów, w tym 1,6% (4/257) zdarzenie było 3.-4. stopnia.

Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci w podeszłym wieku*

W grupie Combo 450 ISP (n=372) 230 pacjentów (61,8%) było w wieku <65 lat, 107 pacjentów (28,8%) w wieku 65-74 lat, a 35 pacjentów (9,4%) w wieku >75 lat. Nie zaobserwowano ogólnych różnic pod względem bezpieczeństwa stosowania lub skuteczności pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku (≥65 lat) a młodszymi pacjentami, z wyjątkiem biegunki i świądu, które występowały częściej u pacjentów w podeszłym wieku.

W porównaniu z pacjentami poniżej 75 lat, w podgrupie wiekowej pacjentów ≥75 lat częściej notowano reakcje niepożądane stopnia ≥3. (62,9% vs 47,5%), działania niepożądane (wszystkich stopni) wymagające modyfikacji dawki dowolnego z badanych leków (60,0% vs 48,1%) lub działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (25,7% vs 7,4%). Do najczęstszych działań niepożądanych, które występowały częściej u pacjentów w wieku ≥75 lat niż u pacjentów poniżej 75 lat, należały zmęczenie, nudności, biegunka, wymioty i niedokrwistość.

## 3.1.8 Kompetencje personelu

**Enkorafenib (Braftovi®), Binimetynib (Mektovi®)**

Leczenie binimetynibem w skojarzeniu z enkorafenibem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania,

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

# 3.2 Status refundacyjny w Polsce

**Enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem (Mektovi®)**

Obecnie, zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 roku, enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem (Mektovi®) w ramach wnioskowanego wskazania nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Wnioskowana technologia jest refundowana w ramach programu lekowego B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD10: C43)" w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600.

**Tab. 25. Sposób i poziom finansowania enkorafenibu i binimetynibu na dzień 15.12.2025.**

| Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod GTIN | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena hurtowa brutto [PLN] | Wysokość limitu finansowania [PLN] | Poziom odpłatności |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Braftovi, kaps. twarde, 50 mg | 28 szt. | 03573994003939 | 2850,12 | 3021,13 | 2900,28 | bezpłatny |
| Braftovi, kaps. twarde, 75 mg | 42 szt. | 03573994003946 | 6156,25 | 6525,62 | 6525,62 | bezpłatny |
| Mektovi, tabl. powl., 15 mg | 84 szt. | 03573994003922 | 10485,06 | 11114,16 | 11114,16 | bezpłatny |
| Mektovi, tabl. powl., 45 mg | 28 szt. | 03573994008231 | 10485,06 | 11114,16 | 11114,16 | bezpłatny |

# 3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem (Mektovi®)

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym

niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34)". Treść programu lekowego została przedstawiona w Aneksie 1.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. 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". W związku z powyższym, enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem kwalifikują się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie). Ponadto z uwagi na finansowanie wnioskowanych leków w ramach grupy limitowej 1213.0, Enkorafenib i 1214.0, Binimetynib, nie będzie konieczne tworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej enkorafenibu w analizowanym wskazaniu.

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

Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w tabeli poniżej. W Aneksie 1 przedstawiono założenia programu lekowego, w ramach którego opisano założenia dotyczące wnioskowanego wskazania.

**Tab. 26. Ceny Braftovi® i Mektovi®.**

| Kategoria | Braftovi®, kaps. twarde, 50 mg; 28 sztuk | Braftovi®, kaps. twarde, 75 mg; 42 sztuki | Mektovi®, tabl. powlekane, 15 mg; 84 sztuki | Mektovi®, tabl. powlekane, 45 mg; 28 sztuk |
|---|---|---|---|---|
| Cena zbytu netto [PLN] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Urzędowa cena zbytu [PLN] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Cena hurtowa brutto [PLN] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Cena detaliczna [PLN] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Wysokość limitu finansowania [PLN] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Odpłatność | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Koszt NFZ [PLN] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; n.d. – nie dotyczy.

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków

spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).

Wnioskodawca przewidział schemat podziału ryzyka (RSS) oparty na założeniu, że

Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 27. W Aneksie 1 przedstawiono założenia programu lekowego, w ramach którego zestawiono założenia dotyczące wnioskowanego wskazania.

**Tab. 27. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.**

| | |
|---|---|
| **Proponowana cena zbytu netto** | Braftovi®, kaps. twarde, 50 mg; 28 sztuk:<br>Braftovi®, kaps. twarde, 75 mg; 42 sztuki:<br>Mektovi®, tabl. powlekane, 15 mg; 84 sztuki:<br>Mektovi®, tabl. powlekane, 45 mg; 28 sztuk: |
| **Kategoria dostępności refundacyjnej** | Leki dostępne w programie lekowym |
| **Poziom odpłatności** | bezpłatny |
| **Grupa limitowa** | 1213.0, Enkorafenib 1214.0 Binimetynib |
| **Proponowany instrument dzielenia ryzyka** | |

# 3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny enkorafenibu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

Analizowana technologia będzie kwalifikowała się do istniejącej grupy limitowej (1213.0, Enkorafenib). W ramach tej grupy limitowej refundowany jest tylko enkorafenib, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy.

# 3.5 Rekomendacje refundacyjne

## 3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie odnaleziono żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E. W Tab. 28. zestawiono wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące enkorafenibu bez względu na wskazanie.

**Tab. 28. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii enkorafenibem.**

| Nr zlecenia | Interwencja | Wskazanie | Stanowisko Rady Przejrzystości | Rekomendacje Prezesa |
|---|---|---|---|---|
| 328/2020 | Enkorafenib | Rak esicy CS IV (ICD-10: C18.8) | Pozytywna<br>Opinia Rady Przejrzystości nr 17/2021 z dnia 18 stycznia 2021 roku<br>**Stanowisko**<br>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Braftovi (enkorafenib), kapsułki twarde, 75 mg, opakowanie 42 kapsułki, we wskazaniu: rak esicy CS IV (ICD-10: C18.8) - terapia skojarzona z cetuksymabem, pod warunkiem stosowania u chorych z mutacją w genie BRAF. | Pozytywna<br>Rekomendacja Prezesa nr 11/2021 z dnia 20 stycznia 2021 r.<br>**Stanowisko**<br>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Braftovi (enkorafenib) we wskazaniu: rak esicy CS IV (ICD-10: C18.8) - terapia skojarzona z cetuksymabem, w populacji pacjentów po zastosowaniu co najmniej 2 linii leczenia oraz występuje mutacja V600E w genie BRAF, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. |
| 327/2020 | Erbitux (cetuksymab) + enkorafenib | Rak wstępnicy CS IV (ICD10: C18.2) | Pozytywna<br>Opinia Rady Przejrzystości nr 18/2021 z dnia 18 stycznia 2021 roku<br>**Stanowisko**<br>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, fiolka 100 ml, we wskazaniu: rak wstępnicy CS IV (ICD-10: C18.2) - terapia skojarzona z enkorafenibem, pod warunkiem stosowania u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej, z potwierdzoną obecnością mutacji BRAF V600E. | Pozytywna<br>Rekomendacja Prezesa nr 12/2021 z dnia 20 stycznia 2021 r.<br>**Stanowisko**<br>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Erbitux (cetuksymab) we wskazaniu: rak wstępnicy CS IV (ICD10: C18.2) - terapia skojarzona z enkorafenibem, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. |
| 326/2020 | Erbitux (cetuksymab) + enkorafenib | Rak esicy CS IV (ICD-10: C18.8) | Pozytywna<br>Opinia Rady Przejrzystości nr 16/2021 z dnia 18 stycznia 2021 roku<br>**Stanowisko** | Pozytywna<br>Rekomendacja Prezesa nr 10/2021 z dnia 20 stycznia 2021 r.<br>**Stanowisko** |

| Nr zlecenia | Interwencja | Wskazanie | Stanowisko Rady Przejrzystości | Rekomendacje Prezesa |
|---|---|---|---|---|
| | | | Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, fiolka 100 ml, we wskazaniu: rak esicy CS IV (ICD-10: C18.8) - terapia skojarzona z enkorafenibem, pod warunkiem stosowania u chorych z mutacją w genie BRAF. | Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Erbitux (cetuksymab) we wskazaniu: rak esicy CS IV (ICD10: C18.8) - terapia skojarzona z enkorafenibem, w populacji pacjentów po zastosowaniu co najmniej 2 linii leczenia oraz występuje mutacja V600E w genie BRAF, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. |
| 303/2020 | Erbitux (cetuksymab) + enkorafenib | Rak odbytnicy w IV stopniu zaawansowania (zmiany wtórne w płucach i wątrobie) (ICD-10: C20) | Pozytywna<br>Opinia Rady Przejrzystości nr 345/2020 z dnia 21 grudnia 2020 roku<br>**Stanowisko**<br>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Erbitux (cetuksymab), roztwór do infuzji, fiolka, 5 mg/ml, 51 fiolek po 20 ml, we wskazaniu: rak odbytnicy w IV stopniu zaawansowania (zmiany wtórne w płucach i wątrobie) (ICD-10: C20) - terapia skojarzona z enkorafenibem, pod warunkiem stosowania u pacjenta z mutacją V600 genu BRAF. | Pozytywna<br>Rekomendacja Prezesa nr 170/2020 z dnia 23 grudnia 2020 r.<br>**Stanowisko**<br>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii w wyżej wymienionym wskazaniu, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. |
| 67/2019 | Braftovi (enkorafenib) + Mektovi (binimetynib) | Czerniak (ICD-10: C43) | Pozytywna warunkowo<br>Opinia Rady Przejrzystości nr 45/2019 z dnia 3 czerwca 2019 roku<br>**Stanowisko**<br>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:<br>• Braftovi (enkorafenib) kod EAN 3573994003939,<br>• Braftovi (enkorafenib) kod EAN 3573994003946, 50 mg, kapsułki twarde, 28 sztuk, 75 mg, kapsułki twarde, 42 sztuk,<br>• Mektovi (binimetynib) 15 mg, tabletki powlekane, 84 sztuk, kod EAN 3573994003922,<br>w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka enkorafenibem i binimetynibem (ICD-10 C43)" pod warunkiem obniżenia ceny leków oraz utworzenia wspólnego programu lekowego „Leczenie czerniaka", obejmującego wszystkie leki obecnie stosowane w tym wskazaniu. | Pozytywna warunkowo<br>Rekomendacja Prezesa nr 43/2019 z dnia 7 czerwca 2019 r.<br>**Stanowisko**<br>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych Braftovi (binimetynib) i Mektovi (enkorafenib) w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka enkorafenibem i binimetynibem (ICD-10 C43)" pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka obniżającego koszt stosowania wnioskowanej terapii. |

## 3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 11.12.2025 r.):

- Wielka Brytania - http://www.nice.org.uk/, http://gmmmg.nhs.uk/, https://www.york.ac.uk/crd/ oraz https://www.nihr.ac.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 - https://www.pharmac.govt.nz/
- Kanada — https://www.cadth.ca/

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 29.

**Tab. 29. Rekomendacje refundacyjne dla enkorafenibu we wnioskowanym wskazaniu.**

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|---|---|---|
| NICE 2025 | Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z mutacją BRAF V600E | **Negatywna (w fazie konsultacji)**<br>Encorafenibu w połączeniu z binimetynibem nie należy stosować w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z mutacją BRAF V600E u dorosłych.<br>EnKorafenib + binimetynib nie musi być finansowany oraz stosowany rutynowo w ramach NHS w Anglii w leczeniu zaawansowanego NDRP u dorosłych z mutacją BRAF V600E. Wynika to z faktu, że dostępne dowody nie sugerują, że enkorafenib i binimetynib są opłacalne w tej populacji.<br>Oczekiwany czas publikacji: 23 lipca 2025 r. |
| G-BA 2025/ IQWIG 2025 | Leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z mutacją BRAF V600E | **Brak rekomendacji dodatkowej korzyści**<br>G-BA wskazuje, że firma przedstawiła wyniki z jednoramiennego badania fazy II PHAROS (bez grupy kontrolnej) i nie dostarczyła wiarygodnego porównania pośredniego z terapią porównawczą, więc nie ma danych umożliwiających ocenę w relacji do właściwego komparatora. |

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|---|---|---|
| SMC 2025 | W skojarzeniu z binimetynibem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600E | **Negatywna**<br>Podmiot odpowiedzialny za pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie przedstawił SMC zgłoszenia dotyczącego tego produktu w tym wskazaniu.<br>W związku z powyższym SMC nie mogła zalecić jego stosowania w Szkocji. |
| HAS 2025 | Leczenie dorosłych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją BRAF V600E, w 1. w 2. linii lub później, po niepowodzeniu chemioterapii i/lub immunoterapii | **Negatywna**<br>W przypadku 1. linii leczenia. Wyjaśnienie: brak danych porównawczych z właściwymi terapiami standardowymi, brak dowodów na poprawę przeżycia, istnieją skuteczne alternatywy (immunoterapia ± chemioterapia), wysoka toksyczność (62,7% pacjentów w 1. linii miało zdarzenia niepożądane ≥3. stopnia, wiele zdarzeń niepożądanych miało charakter ciężki.), brak danych jakości życia.<br>**Pozytywna**<br>W przypadku 2.+ linii leczenia. Wyjaśnienie: udowodniony odsetek odpowiedzi w ≥2. linii (TRO = 46,2% w badaniu PHAROS), brak lepszych opcji celowanych po niepowodzeniu immunoterapii i chemioterapii (HAS wskazuje, że jedyną alternatywą jest: dabrafenib + trametinib, ale wyniki badań nie pokazują przewagi którejkolwiek kombinacji), choroba jest rzadka, a potrzeby medyczne częściowo niezaspokojone. |

NICE — *National Institute for Health and Care Excellence*; G-BA — *Gemeinsamer Bundesausschuss*; IQWIG — *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*; SMC — *Scottish Medicines Consortium*; HAS — *Haute Autorité de Santé*; NDRP — niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. Non-*Small Cell Lung Cancer*); NHS — *National Health Service*; HTA — ocena technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*); TRO — całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *Overall Response Rate*).

# 4 Technologie opcjonalne

## 4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: *Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2023].*

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].

Mając na uwadze powyższe, w poniżej przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ, leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc refundowane jest w ramach programu lekowego B.6. Wnioskowane wskazanie dotyczy niedrobnokomórkowego raka płuc z mutacją BRAF V600E. Rak płuca z mutacją BRAF V600E to najczęściej gruczolakorak, czyli rak niepłaskonabłonkowy. W programie lekowym B.6. refundowane są następujące terapie w tym wskazaniu:

Pierwsza linia leczenia:

- Pembrolizumab;
- Atezolizumab;
- Cemiplimab;
- Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny;
- Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny;
- Cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny;
- Durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny;

2 i kolejne linie leczenia:

- Atezolizumab;

- Niwolumab;
- Nintedanib.

Ponadto w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych możliwe jest leczenie dabrafenibem z trametynibem w drugiej i kolejnych liniach leczenia u pacjentów z wnioskowanym wskazaniem. Zgodnie z pozytywną opinią Prezesa Agencji nr 20/2018, dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem oraz w przypadku obecności mutacji BRAF V600 po niepowodzeniu chemioterapii opartej na cisplatynie może być stosowany wśród pacjentów z rakiem gruczołowym płuca. Wg informacji uzyskanych z NFZ liczba pacjentów, którym sprawozdano podanie leków z substancjami czynnymi trametynib i dabrafenib w ramach RDTL z rozpoznaniem C34 wg ICD-10 w latach 2023-2024 wynosiła 5.

W niniejszej analizie uwzględniono również opinie ekspertów klinicznych, którzy przedstawili aktualnie stosowane schematy terapeutyczne w danym wskazaniu. Oprócz technologii omówionych powyżej, eksperci wskazali także możliwość zastosowania chemioterapii. Strukturę leków stosowanych obecnie we wnioskowanym wskazaniu przedstawiono w Tab. 30.

**Tab. 30. Struktura leków według ekspertów klinicznych.**

| **Ekspert** | [redacted] | [redacted] | **Średnia** |
|---|---|---|---|
| Schemat leczenia | Odsetek pacjentów stosujących terapię obecnie [%] | | |
| Pacjenci wcześniej nieleczeni | | | |
| Enkorafenib + binimetinib | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Pembrolizumab | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Atezolizumab | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Pembrolizumab + pemetreksed + cisplatyna | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Pembrolizumab + pemetreksed + karboplatyna | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Niwolumab + ipilimumab + cisplatyna | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Niwolumab + ipilimumab + karboplatyna | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Cemiplimab | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Cemiplimab + pemetreksed + cisplatyna | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Cemiplimab + pemetreksed + karboplatyna | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Chemioterapia wyłączna (pemetreksed z pochodnymi platyny) | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Pacjenci wcześniej leczeni | | | |
| Enkorafenib + binimetinib | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Atezolizumab | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

| Ekspert | [redacted] | [redacted] | Średnia |
|---|---|---|---|
| Niwolumab | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Dabrafenib + trametynib | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Chemioterapia (docetaksel) | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Chemioterapia (monoterapia winorelbiną, gemcytabiną, pemetreksedem) | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 31.

**Tab. 31. Zestawienie wybranych komparatorów.**

| Komparator | Uzasadnienie wnioskodawcy |
|---|---|
| 1 linia leczenia | |
| Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny | Terapia stosowana u chorych w 1. linii leczenia na niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) typu niepłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 < 50%.<br>Refundowane ze środków publicznych i zalecane w wytycznych klinicznych. |
| Niwolumab skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny | Terapia stosowana u chorych w 1. linii leczenia na niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) typu płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego lub NOS z ekspresją PD-L1 < 50%.<br>Refundowane ze środków publicznych i zalecane w wytycznych klinicznych. |
| Durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny | Terapia stosowana u chorych w 1. linii leczenia na niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) typu niepłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 < 50%.<br>Refundowane ze środków publicznych i zalecane w wytycznych klinicznych. |
| Pembrolizumab<br>Atezolizumab<br>Cemiplimab | Terapia stosowana u chorych w 1. linii leczenia na nie drobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) typu płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 ≥ 50%.<br>Refundowane ze środków publicznych i zalecane w wytycznych klinicznych. |
| Cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny | Terapia stosowana u chorych w 1. linii leczenia na nie drobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) typu płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego z ekspresją PD-L1 ≥ 1%.<br>Refundowane ze środków publicznych i zalecane w wytycznych klinicznych. |
| Chemioterapia (pemetreksed w skojarzeniu z pochodnymi platyny) | Terapia wskazana przez eksperta klinicznego oraz refundowana ze środków publicznych. |

| Komparator | Uzasadnienie wnioskodawcy |
|---|---|
| 2 i kolejna linia leczenia | |
| Atezolizumab | Terapia stosowana u chorych w leczeniu ≥2 linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o typie gruczołowym (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii, immunoterapii, chemioimmunoterapii).<br>Refundowane ze środków publicznych i zalecane w wytycznych klinicznych. |
| Niwolumab | |
| Nintedanib | |
| Chemioterapia (docetaksel, winorelbina, gemcytabina, pemetreksed) | Terapia wskazana przez eksperta klinicznego oraz refundowana ze środków publicznych. |
| Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem | Terapia stosowana oraz refundowana w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych w 2 i kolejnych liniach leczenia. W przypadku obecności mutacji BRAF V600 po niepowodzeniu chemioterapii opartej na cisplatynie może być stosowany wśród pacjentów z rakiem gruczołowym płuca. |

# 4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: *Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2021].*

W ramach programu lekowego chorym z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E udostępnia się poniższe terapie:

- w leczeniu 1 linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia):
    - rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy **z ekspresją PD-L1 ≥ 50%** - pembrolizumab albo atezolizumab albo cemiplimab w monoterapii;
    - rak niepłaskonabłonkowy **z ekspresją PD-L1 < 50%** - pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny;
    - rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy lub **NOS z ekspresją PD-L1 < 50%** - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny;
    - rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy **z ekspresją PD-L1 ≥ 1%** - cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny;
    - rak niepłaskonabłonkowy **z ekspresją PD-L1 < 50%:**
        - pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny

        - durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny;
- w leczeniu ≥2 linii (we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca):
    - niwolumab albo atezolizumab (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia);
- w leczeniu ≥2 linii (niedrobnokomórkowego raka płuca o typie gruczołowym):
    - nintedanib.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ, w ramach katalogu chemioterapii refundowane są poniższe substancje:

- pemetreksed,
- cisplatyna,
- oksaliplatyna,
- karboplatyna,
- paklitaksel;
- docetaksel;
- winorelbina,
- gemcytabina.

Sposób i poziom refundacji tych substancji przedstawiono w poniższej tabeli [Obwieszczenie MZ].

## Tab. 32. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych w ramach programu lekowego.

| Substancja czynna | Nazwa postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Termin wejścia w życie decyzji | Okres obowiązywania decyzji | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nintedanibum | Ofev, kaps. miękkie, 100 mg | 60 szt. | 05909991206444 | <1>2025-04-01/<2>2025-07-01 | <1>9 miesięcy/<2>6 miesięcy | 1173.0, Nintedanib | 5238,00 | 5552,28 | 5552,28 | <1>B.87.; <2>B.135. | bezpłatny | 0 |
| Nintedanibum | Ofev, kaps. miękkie, 150 mg | 60 szt. | 05909991206468 | <1>2025-04-01/<2>2025-07-01 | <1>9 miesięcy/<2>6 miesięcy | 1173.0, Nintedanib | 9288,00 | 9845,28 | 8328,42 | <1>B.87.; <2>B.135. | bezpłatny | 0 |
| Nintedanibum | Vargatef, kaps. miękkie, 100 mg | 120 szt. | 05909991203894 | 2025-01-01 | 2 lata | 1178.0, Nintedanib - 2 | 9743,12 | 10327,71 | 10327,71 | B.6. | bezpłatny | 0 |
| Nintedanibum | Vargatef, kaps. miękkie, 150 mg | 60 szt. | 05909991203900 | 2025-01-01 | 2 lata | 1178.0, Nintedanib - 2 | 9288,00 | 9845,28 | 7745,78 | B.6. | bezpłatny | 0 |
| Pembrolizumabum | Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml | 1 fiol. 4 ml | 05901549325126 | <1><6>2025-04-01/<5><7>2024-10-01/<2><3><9>2025-07-01/<4><8><10>2025-10-01 | <1><6>1 rok 3 miesiące/<2><3><9>1 rok/<4><8><10>9 miesięcy/<5><7>1 rok 9 miesięcy | 1143.0, Pembrolizumab | 14082,64 | 14927,60 | 14927,60 | <1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.9.FM; <4>B.10.; <5>B.52.; <6>B.58.; <7>B.59.; <8>B.148.; <9>B.141.FM.; <10>B.159. | bezpłatny | 0 |
| Ipilimumabum | Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml | 1 fiol.po 10 ml | 05909990872442 | <1>2025-04-01/<2>2025-01-01/<3>2024-07-01/<4><5>2025-10-01 | 2 lata | 1124.0, Ipilimumab | 12941,76 | 13718,27 | 13718,27 | <1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.58.; <5>B.59. | bezpłatny | 0 |

| Substancja czynna | Nazwa postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Termin wejścia w życie decyzji | Okres obowiązywania decyzji | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ipilimumabum | Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml | 1 fiol.po 40 ml | 05909990872459 | <1>2025-04-01/<2>2025-01-01/<3>2024-07-01/<4><5>2025-10-01 | 2 lata | 1124.0, Ipilimumab | 51767,02 | 53927,02 | 53927,02 | <1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.58.; <5>B.59. | bezpłatny | 0 |
| Durvalumabum | Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml | 1 fiol.a 10 ml | 05000456031493 | <1>2024-10-01/<2>2025-04-01/<3>2025-10-01 | 2 lata | 1218.0, Durwalumab | 9828,00 | 10417,68 | 10417,67 | <1>B.5.; <2>B.6.; <3>B.148. | bezpłatny | 0 |
| Durvalumabum | Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml | 1 fiol.a 2,4 ml | 05000456031486 | <1>2025-01-01/<2>2025-10-01 | 2 lata | 1218.0, Durwalumab | 2358,72 | 2500,24 | 2500,24 | <1>B.6.; <2>B.148. | bezpłatny | 0 |
| Tremelimumabum | Imjudo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol. 1,25 ml | 05000456037105 | 2025-04-01 | 9 miesięcy | 1324.0, Tremelimumab | 8100,00 | 8586,00 | 8586,00 | B.6. | bezpłatny | 0 |
| Nivolumabum | Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.po 10 ml | 05909991220518 | <1><6>2025-04-01/<2>2024-07-01/<3>2025-01-01/<4>2023-09-01/<5>2025-10-01/<7>2024-10-01/<8>2025-07-01 | <1><6>1 rok/<2>1 rok 9 miesięcy/<3>1 rok 3 miesiące/<4>2 lata 8 miesięcy/<5>6 miesięcy/<7>1 rok 6 miesięcy/<8>9 miesięcy | 1144.0, Niwolumab | 6388,86 | 6772,19 | 6772,18 | <1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.52.; <5>B.58.; <6>B.59.; <7>B.77.; <8>B.141.FM. | bezpłatny | 0 |

| Substancja czynna | Nazwa postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Termin wejścia w życie decyzji | Okres obowiązywania decyzji | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nivolumabum | Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.po 4 ml | 05909991220501 | <1><6>2025-04-01/<2>2024-07-01/<3>2025-01-01/<4>2023-09-01/<5>2025-10-01/<7>2024-10-01/<8>2025-07-01 | <1><6>1 rok/<2>1 rok 9 miesięcy/<3>1 rok 3 miesiące/<4>2 lata 8 miesięcy/<5>6 miesięcy/<7>1 rok 6 miesięcy/<8>9 miesięcy | 1144.0, Niwolumab | 2555,54 | 2708,87 | 2708,87 | <1>B.4.; <2>B.6.; <3>B.10.; <4>B.52.; <5>B.58.; <6>B.59.; <7>B.77.; <8>B.141.FM. | bezpłatny | 0 |
| Cemiplimabum | Libtayo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg | 1 fiol. | 05909991408329 | <1><4>2025-01-01/<2>2025-07-01/<3>2023-11-01 | 2 lata | 1231.0, Cemiplimab | 15336,00 | 16256,16 | 16256,16 | <1>B.6.; <2>B.88.; <3>B.125.; <4>B.159. | bezpłatny | 0 |
| Atezolizumabum | Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg | 1 fiol.a 20 ml | 05902768001167 | <1>2024-07-01/<2>2025-10-01 | 2 lata | 1183.0, Atezolizumab | 17643,23 | 18701,82 | 18701,82 | <1>B.5.; <2>B.6. | bezpłatny | 0 |
| Atezolizumabum | Tecentriq, roztwór do wstrzykiwań, 1875 mg | 1 fiol.a 15 ml | 07613326061872 | 2025-01-01 | 2 lata | 1183.0, Atezolizumab | 17643,23 | 18701,82 | 18701,82 | B.6. | bezpłatny | 0 |
| Atezolizumabum | Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg | 1 fiol.a 14 ml | 07613326025546 | 2025-10-01 | 2 lata | 1183.0, Atezolizumab | 12350,25 | 13091,27 | 13091,27 | B.6. | bezpłatny | 0 |
| Dabrafenibum | Finlee, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg | 210 szt. | 07613421107598 | 2025-10-01 | 2 lata | 1136.1, Dabrafenib-2 | 4670,95 | 4951,21 | 4951,21 | B.177. | bezpłatny | 0 |

| Substancja czynna | Nazwa postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Termin wejścia w życie decyzji | Okres obowiązywania decyzji | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dabrafenibum | Tafinlar, kaps. twarde, 50 mg | 120 szt. | 05909991078591 | 2024-07-01 | 2 lata | 1136.0, Inhibitory kinaz białkowych - dabrafenib | 13345,56 | 14146,29 | 14146,29 | B.59. | bezpłatny | 0 |
| Dabrafenibum | Tafinlar, kaps. twarde, 50 mg | 28 szt. | 05909991078584 | 2024-07-01 | 2 lata | 1136.0, Inhibitory kinaz białkowych - dabrafenib | 3113,96 | 3300,80 | 3300,80 | B.59. | bezpłatny | 0 |
| Dabrafenibum | Tafinlar, kaps. twarde, 75 mg | 120 szt. | 05909991078645 | 2024-07-01 | 2 lata | 1136.0, Inhibitory kinaz białkowych - dabrafenib | 20018,34 | 21219,44 | 21219,43 | B.59. | bezpłatny | 0 |
| Dabrafenibum | Tafinlar, kaps. twarde, 75 mg | 28 szt. | 05909991078607 | 2024-07-01 | 2 lata | 1136.0, Inhibitory kinaz białkowych - dabrafenib | 4670,95 | 4951,21 | 4951,20 | B.59. | bezpłatny | 0 |
| Trametinibum | Mekinist, tabl. powl., 0,5 mg | 30 szt. | 05909991141813 | 2025-07-01 | 2 lata | 1157.0, Trametynib | 4294,31 | 4551,96 | 4551,96 | B.59. | bezpłatny | 0 |
| Trametinibum | Mekinist, tabl. powl., 2 mg | 30 szt. | 05909991141851 | 2025-07-01 | 2 lata | 1157.0, Trametynib | 17177,23 | 18207,86 | 18207,84 | B.59. | bezpłatny | 0 |
| Trametinibum | Spexotras, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 0,05 mg/ml | 1 but. | 09088885532749 | 2025-10-01 | 2 lata | 1157.1, Trametynib-2 | 1345,55 | 1426,28 | 1426,28 | B.177. | bezpłatny | 0 |

**Tab. 33. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych w ramach katalogu chemioterapii.**

| Substancja czynna | Nazwa postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Termin wejścia w życie decyzji | Okres obowiązywania decyzji | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Carboplatinum | Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 100 ml | 05909990816194 | 2024-07-01 | 2 lata | 1005.0, Carboplatinum | 257,04 | 272,46 | 272,46 | C.6. | bezpłatny | 0 |
| Carboplatinum | Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 15 ml | 05909990816163 | 2024-07-01 | 2 lata | 1005.0, Carboplatinum | 39,96 | 42,36 | 42,36 | C.6. | bezpłatny | 0 |
| Carboplatinum | Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 45 ml | 05909990816170 | 2024-07-01 | 2 lata | 1005.0, Carboplatinum | 102,06 | 108,18 | 108,18 | C.6. | bezpłatny | 0 |
| Carboplatinum | Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 5 ml | 05909990816156 | 2024-07-01 | 2 lata | 1005.0, Carboplatinum | 18,25 | 19,34 | 16,35 | C.6. | bezpłatny | 0 |
| Carboplatinum | Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 60 ml | 05909990816187 | 2024-07-01 | 2 lata | 1005.0, Carboplatinum | 170,64 | 180,88 | 180,88 | C.6. | bezpłatny | 0 |
| Carboplatinum | Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 5 ml | 05909990450015 | 2025-10-01 | 2 lata | 1005.0, Carboplatinum | 24,62 | 26,10 | 16,35 | C.6. | bezpłatny | 0 |

| Substancja czynna | Nazwa postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Termin wejścia w życie decyzji | Okres obowiązywania decyzji | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Carboplatinum | Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.po 15 ml | 05909990450022 | 2025-01-01 | 2 lata | 1005.0, Carboplatinum | 45,36 | 48,08 | 48,08 | C.6. | bezpłatny | 0 |
| Carboplatinum | Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.po 45 ml | 05909990450039 | 2025-01-01 | 2 lata | 1005.0, Carboplatinum | 138,78 | 147,11 | 147,11 | C.6. | bezpłatny | 0 |
| Carboplatinum | Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.po 60 ml | 05909990662753 | 2025-01-01 | 2 lata | 1005.0, Carboplatinum | 184,68 | 195,76 | 195,76 | C.6. | bezpłatny | 0 |
| Carboplatinum | Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. a 15 ml | 05909990776733 | 2024-04-01 | 2 lata | 1005.0, Carboplatinum | 45,36 | 48,08 | 48,08 | C.6. | bezpłatny | 0 |
| Carboplatinum | Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. a 45 ml | 05909990776740 | 2024-04-01 | 2 lata | 1005.0, Carboplatinum | 138,78 | 147,11 | 147,11 | C.6. | bezpłatny | 0 |
| Carboplatinum | Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | 05909990776726 | 2025-01-01 | 2 lata | 1005.0, Carboplatinum | 24,30 | 25,76 | 16,35 | C.6. | bezpłatny | 0 |

| Substancja czynna | Nazwa postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Termin wejścia w życie decyzji | Okres obowiązywania decyzji | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Carboplatinum | Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.po 60 ml | 05909990851058 | 2025-07-01 | 2 lata | 1005.0, Carboplatinum | 184,68 | 195,76 | 195,76 | C.6. | bezpłatny | 0 |
| Cisplatinum | Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fiol.a 100 ml | 05909990958535 | 2024-04-01 | 3 lata | 1008.0, Cisplatinum | 136,08 | 144,24 | 66,40 | C.11. | bezpłatny | 0 |
| Cisplatinum | Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fiol.po 10 ml | 05909990958481 | 2022-11-01 | 3 lata | 1008.0, Cisplatinum | 13,61 | 14,43 | 6,64 | C.11. | bezpłatny | 0 |
| Cisplatinum | Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fiol.po 50 ml | 05909990958504 | 2022-11-01 | 3 lata | 1008.0, Cisplatinum | 68,04 | 72,12 | 33,20 | C.11. | bezpłatny | 0 |
| Cisplatinum | Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fiol. a 10 ml | 05909990838745 | 2024-04-01 | 3 lata | 1008.0, Cisplatinum | 8,64 | 9,18 | 6,64 | C.11. | bezpłatny | 0 |
| Cisplatinum | Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fiol. a 100 ml | 05909990894772 | 2024-04-01 | 3 lata | 1008.0, Cisplatinum | 62,64 | 66,40 | 66,40 | C.11. | bezpłatny | 0 |

| Substancja czynna | Nazwa postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Termin wejścia w życie decyzji | Okres obowiązywania decyzji | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cisplatinum | Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml | 1 fiol. a 50 ml | 05909990838769 | 2024-04-01 | 3 lata | 1008.0, Cisplatinum | 42,12 | 44,65 | 33,20 | C.11. | bezpłatny | 0 |
| Oxaliplatinum | Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml | 1 fiol.po 10 ml | 05909990798247 | <1><2>2025-01-01 | <1>3 lata/<2>2 lata | 1031.0, Oxaliplatinum | 28,62 | 30,34 | 30,34 | <1>C.46.;<2>C.46.b. | bezpłatny | 0 |
| Oxaliplatinum | Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml | 1 fiol.po 20 ml | 05909990798254 | <1><2>2025-01-01 | <1>3 lata/<2>2 lata | 1031.0, Oxaliplatinum | 61,02 | 64,68 | 64,68 | <1>C.46.;<2>C.46.b. | bezpłatny | 0 |
| Oxaliplatinum | Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml | 1 fiol.po 40 ml | 05909990827381 | <1><2>2025-01-01 | <1>3 lata/<2>2 lata | 1031.0, Oxaliplatinum | 122,04 | 129,36 | 129,36 | <1>C.46.;<2>C.46.b. | bezpłatny | 0 |
| Oxaliplatinum | Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml | 1 fiol. a 10 ml | 05909990796151 | <1>2024-04-01/<2>2024-07-01 | <1>3 lata/<2>2 lata | 1031.0, Oxaliplatinum | 31,86 | 33,77 | 32,34 | <1>C.46.;<2>C.46.b. | bezpłatny | 0 |
| Oxaliplatinum | Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml | 1 fiol. a 20 ml | 05909990796168 | <1>2024-04-01/<2>2024-07-01 | <1>3 lata/<2>2 lata | 1031.0, Oxaliplatinum | 63,72 | 67,54 | 64,68 | <1>C.46.;<2>C.46.b. | bezpłatny | 0 |

| Substancja czynna | Nazwa postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Termin wejścia w życie decyzji | Okres obowiązywania decyzji | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Oxaliplatinum | Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml | 1 fiol. a 40 ml | 05909990827206 | <1>2024-04-01/<2>2024-07-01 | <1>3 lata/<2>2 lata | 1031.0, Oxaliplatinum | 127,44 | 135,09 | 129,36 | <1>C.46.;<2>C.46.b. | bezpłatny | 0 |
| Pemetreksedum | Pemetreksed SUN, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg | 1 fiol. proszku | 05909991289362 | 2023-03-01 | 3 lata | 1034.0, Pemetreksed | 128,52 | 136,23 | 136,23 | C.49. | bezpłatny | 0 |
| Pemetreksedum | Pemetreksed SUN, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg | 1 fiol. proszku | 05909991289379 | 2023-03-01 | 3 lata | 1034.0, Pemetreksed | 642,60 | 681,16 | 681,15 | C.49. | bezpłatny | 0 |
| Pemetreksedum | Pemetrexed Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml | 1 fiol. 20 ml | 05055565768969 | 2023-11-01 | 3 lata | 1034.0, Pemetreksed | 646,92 | 685,74 | 681,15 | C.49. | bezpłatny | 0 |
| Pemetreksedum | Pemetrexed Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml | 1 fiol. 4 ml | 05055565768952 | 2023-11-01 | 3 lata | 1034.0, Pemetreksed | 128,52 | 136,23 | 136,23 | C.49. | bezpłatny | 0 |
| Pemetreksedum | Pemetrexed Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml | 1 fiol. 40 ml | 05055565768976 | 2023-11-01 | 3 lata | 1034.0, Pemetreksed | 1294,92 | 1372,62 | 1362,30 | C.49. | bezpłatny | 0 |

| Substancja czynna | Nazwa postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Termin wejścia w życie decyzji | Okres obowiązywania decyzji | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pemetrexedum | Pemetrexed Ever Pharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml | 1 fiol. 20 ml | 05909991466480 | 2025-04-01 | 3 lata | 1034.0, Pemetreksed | 642,60 | 681,16 | 681,15 | C.49. | bezpłatny | 0 |
| Pemetrexedum | Pemetrexed Ever Pharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml | 1 fiol. 4 ml | 05909991466497 | 2025-04-01 | 3 lata | 1034.0, Pemetreksed | 128,52 | 136,23 | 136,23 | C.49. | bezpłatny | 0 |
| Pemetrexedum | Pemetrexed Ever Pharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml | 1 fiol. 40 ml | 05909991466503 | 2025-04-01 | 3 lata | 1034.0, Pemetreksed | 1285,20 | 1362,31 | 1362,30 | C.49. | bezpłatny | 0 |
| Pemetrexedum | Pemetrexed Fresenius Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml | 1 fiol. 20 ml | 05909991444174 | 2024-01-01 | 3 lata | 1034.0, Pemetreksed | 645,84 | 684,59 | 681,15 | C.49. | bezpłatny | 0 |
| Pemetrexedum | Pemetrexed Fresenius Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml | 1 fiol. 4 ml | 05909991444167 | 2024-01-01 | 3 lata | 1034.0, Pemetreksed | 129,06 | 136,80 | 136,23 | C.49. | bezpłatny | 0 |
| Pemetrexedum | Pemetrexed Fresenius Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml | 1 fiol. 40 ml | 05909991444181 | 2024-01-01 | 3 lata | 1034.0, Pemetreksed | 1293,84 | 1371,47 | 1362,30 | C.49. | bezpłatny | 0 |

| Substancja czynna | Nazwa postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Termin wejścia w życie decyzji | Okres obowiązywania decyzji | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pemetrexedum | Pemetrexed Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml | 1 fiol. 20 ml | 07613421047023 | 2024-04-01 | 3 lata | 1034.0, Pemetreksed | 646,92 | 685,74 | 681,15 | C.49. | bezpłatny | 0 |
| Pemetrexedum | Pemetrexed Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml | 1 fiol. 4 ml | 07613421047016 | 2024-04-01 | 3 lata | 1034.0, Pemetreksed | 128,52 | 136,23 | 136,23 | C.49. | bezpłatny | 0 |
| Pemetrexedum | Pemetrexed Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml | 1 fiol. 40 ml | 07613421047030 | 2024-04-01 | 3 lata | 1034.0, Pemetreksed | 1294,92 | 1372,62 | 1362,30 | C.49. | bezpłatny | 0 |
| Paclitaxelum | Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 1 fiol.po 16,7 ml | 05909990874361 | 2025-07-01 | 2 lata | 1032.0, Paclitaxelum | 50,44 | 53,46 | 53,46 | C.47. | bezpłatny | 0 |
| Paclitaxelum | Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 1 fiol.po 25 ml | 05909990874385 | 2025-01-01 | 2 lata | 1032.0, Paclitaxelum | 66,96 | 70,98 | 70,98 | C.47. | bezpłatny | 0 |
| Paclitaxelum | Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | 05909990874347 | 2025-01-01 | 2 lata | 1032.0, Paclitaxelum | 24,84 | 26,33 | 20,61 | C.47. | bezpłatny | 0 |

| Substancja czynna | Nazwa postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Termin wejścia w życie decyzji | Okres obowiązywania decyzji | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Paclitaxelum | Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 1 fiol.po 50 ml | 05909990874408 | 2025-01-01 | 2 lata | 1032.0, Paclitaxelum | 133,38 | 141,38 | 141,38 | C.47. | bezpłatny | 0 |
| Paclitaxelum | Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 1 fiol.po 16,7 ml | 05909990018390 | 2025-01-01 | 2 lata | 1032.0, Paclitaxelum | 108,00 | 114,48 | 68,69 | C.47. | bezpłatny | 0 |
| Paclitaxelum | Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 1 fiol.po 25 ml | 05909990018406 | 2025-01-01 | 2 lata | 1032.0, Paclitaxelum | 145,80 | 154,55 | 103,04 | C.47. | bezpłatny | 0 |
| Paclitaxelum | Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | 05909990018383 | 2025-01-01 | 2 lata | 1032.0, Paclitaxelum | 32,40 | 34,34 | 20,61 | C.47. | bezpłatny | 0 |
| Paclitaxelum | Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 1 fiol.po 50 ml | 05909990018420 | 2025-01-01 | 2 lata | 1032.0, Paclitaxelum | 324,00 | 343,44 | 206,07 | C.47. | bezpłatny | 0 |
| Paclitaxelum | Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 1 fiol. a 16,7 ml | 05909990840274 | 2024-04-01 | 3 lata | 1032.0, Paclitaxelum | 64,80 | 68,69 | 68,69 | C.47. | bezpłatny | 0 |

| Substancja czynna | Nazwa postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Termin wejścia w życie decyzji | Okres obowiązywania decyzji | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Paclitaxelum | Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 1 fiol. a 5 ml | 05909990840267 | 2024-04-01 | 3 lata | 1032.0, Paclitaxelum | 25,38 | 26,90 | 20,61 | C.47. | bezpłatny | 0 |
| Paclitaxelum | Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 1 fiol. a 50 ml | 05909990840281 | 2024-04-01 | 3 lata | 1032.0, Paclitaxelum | 145,80 | 154,55 | 154,55 | C.47. | bezpłatny | 0 |
| Paclitaxelum | Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 1 fiol.po 100 ml | 05909991037093 | 2025-07-01 | 2 lata | 1032.0, Paclitaxelum | 259,20 | 274,75 | 274,75 | C.47. | bezpłatny | 0 |
| Paclitaxelum | Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml | 1 fiol.po 25 ml | 05909991037086 | 2025-07-01 | 2 lata | 1032.0, Paclitaxelum | 72,90 | 77,27 | 77,27 | C.47. | bezpłatny | 0 |
| Docetaxelum | Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.po 16 ml | 05909990850280 | 2025-07-01 | 3 lata | 1013.0, Docetaxelum | 432,00 | 457,92 | 274,72 | C.19. | bezpłatny | 0 |
| Docetaxelum | Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.po 8 ml | 05909990777020 | 2025-07-01 | 3 lata | 1013.0, Docetaxelum | 216,00 | 228,96 | 137,36 | C.19. | bezpłatny | 0 |

| Substancja czynna | Nazwa postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Termin wejścia w życie decyzji | Okres obowiązywania decyzji | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Docetaxelum | Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 1 ml | 05909990994557 | 2023-03-01 | 3 lata | 1013.0, Docetaxelum | 32,40 | 34,34 | 34,34 | C.19. | bezpłatny | 0 |
| Docetaxelum | Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 4 ml | 05909990994564 | 2023-03-01 | 3 lata | 1013.0, Docetaxelum | 129,60 | 137,38 | 137,36 | C.19. | bezpłatny | 0 |
| Docetaxelum | Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 8 ml | 05909990994601 | 2023-03-01 | 3 lata | 1013.0, Docetaxelum | 259,20 | 274,75 | 274,72 | C.19. | bezpłatny | 0 |
| Vinorelbinum | Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg | 1 szt. | 05909990945016 | 2025-07-01 | 3 lata | 1042.2, Vinorelbinum p.o. | 169,35 | 179,52 | 129,25 | C.63. | bezpłatny | 0 |
| Vinorelbinum | Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg | 1 szt. | 05909990945115 | 2025-07-01 | 3 lata | 1042.2, Vinorelbinum p.o. | 254,03 | 269,27 | 193,88 | C.63. | bezpłatny | 0 |
| Vinorelbinum | Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 10 fiol.po 1 ml | 05909990573325 | 2025-01-01 | 3 lata | 1042.1, Vinorelbinum inj | 216,00 | 228,96 | 228,96 | C.63. | bezpłatny | 0 |
| Vinorelbinum | Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 10 fiol.po 5 ml | 05909990573349 | 2025-01-01 | 3 lata | 1042.1, Vinorelbinum inj | 1080,00 | 1144,80 | 1144,80 | C.63. | bezpłatny | 0 |

| Substancja czynna | Nazwa postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Termin wejścia w życie decyzji | Okres obowiązywania decyzji | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Vinorelbinum | Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.a 1 ml | 05909990668045 | 2024-07-01 | 3 lata | 1042.1, Vinorelbinum inj | 32,40 | 34,34 | 22,90 | C.63. | bezpłatny | 0 |
| Vinorelbinum | Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol.a 5 ml | 05909990668052 | 2024-07-01 | 3 lata | 1042.1, Vinorelbinum inj | 162,00 | 171,72 | 114,50 | C.63. | bezpłatny | 0 |
| Vinorelbinum | Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 1 ml | 05909991314439 | 2025-10-01 | 3 lata | 1042.1, Vinorelbinum inj | 21,60 | 22,90 | 22,90 | C.63. | bezpłatny | 0 |
| Vinorelbinum | Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. po 5 ml | 05909991314446 | 2025-10-01 | 3 lata | 1042.1, Vinorelbinum inj | 108,00 | 114,48 | 114,48 | C.63. | bezpłatny | 0 |
| Vinorelbinum | Vinorelbine medac, kaps. miękkie, 20 mg | 1 szt. | 04037353020092 | 2025-07-01 | 3 lata | 1042.2, Vinorelbinum p.o. | 125,71 | 133,25 | 129,25 | C.63. | bezpłatny | 0 |
| Vinorelbinum | Vinorelbine medac, kaps. miękkie, 30 mg | 1 szt. | 04037353020085 | 2025-07-01 | 3 lata | 1042.2, Vinorelbinum p.o. | 188,57 | 199,89 | 193,88 | C.63. | bezpłatny | 0 |
| Vinorelbinum | Vinorelbine Zentiva , kaps. miękkie, 20 mg | 1 szt. | 05909991402365 | 2025-10-01 | 3 lata | 1042.2, Vinorelbinum p.o. | 121,94 | 129,25 | 129,25 | C.63. | bezpłatny | 0 |
| Vinorelbinum | Vinorelbine Zentiva , kaps. miękkie, 30 mg | 1 szt. | 05909991402389 | 2025-10-01 | 3 lata | 1042.2, Vinorelbinum p.o. | 182,91 | 193,88 | 193,88 | C.63. | bezpłatny | 0 |

| Substancja czynna | Nazwa postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Termin wejścia w życie decyzji | Okres obowiązywania decyzji | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Vinorelbinum | Vinorelbine Zentiva , kaps. miękkie, 80 mg | 1 szt. | 05909991402402 | 2025-10-01 | 3 lata | 1042.2, Vinorelbinum p.o. | 487,76 | 517,03 | 517,01 | C.63. | bezpłatny | 0 |
| Gemcitabinum | Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 10 ml | 05909990976089 | 2025-01-01 | 2 lata | 1020.0, Gemcitabinum | 81,00 | 85,86 | 85,86 | C.28. | bezpłatny | 0 |
| Gemcitabinum | Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 2 ml | 05909990976072 | 2025-01-01 | 2 lata | 1020.0, Gemcitabinum | 17,82 | 18,89 | 18,89 | C.28. | bezpłatny | 0 |
| Gemcitabinum | Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml | 1 fiol.po 20 ml | 05909990976102 | 2025-01-01 | 2 lata | 1020.0, Gemcitabinum | 162,00 | 171,72 | 171,72 | C.28. | bezpłatny | 0 |
| Gemcitabinum | Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml | 1 fiol.po 25 ml | 05909990871032 | 2025-01-01 | 2 lata | 1020.0, Gemcitabinum | 102,60 | 108,76 | 94,45 | C.28. | bezpłatny | 0 |
| Gemcitabinum | Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml | 1 fiol.po 5 ml | 05909990870998 | 2025-01-01 | 2 lata | 1020.0, Gemcitabinum | 27,00 | 28,62 | 18,89 | C.28. | bezpłatny | 0 |

| Substancja czynna | Nazwa postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Termin wejścia w życie decyzji | Okres obowiązywania decyzji | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gemcitabinum | Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml | 1 fiol.po 50 ml | 05909990871049 | 2025-01-01 | 2 lata | 1020.0, Gemcitabinum | 205,20 | 217,51 | 188,90 | C.28. | bezpłatny | 0 |

# 4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

## 4.3.1 Nintedanib

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące nintedanibu. Dane dotyczące analizowanej technologii opcjonalnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 34 podsumowano charakterystykę nintedanibu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Leku Ofev®].

**Tab. 34. Charakterystyka komparatorów — nintedanib.**

| | |
|---|---|
| **Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN** | Ofev, kaps. miękkie, 100 mg, 60 szt.; kod GTIN: 05909991206444<br>Ofev, kaps. miękkie, 150 mg, 60 szt.; kod GTIN: 05909991206468 |
| **Kod ATC** | L01XE31 |
| **Substancja czynna** | Nintedanib |
| **Wskazanie** | Produkt leczniczy Ofev jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (ang. *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*, IPF). |
| **Dawkowanie** | Zalecana dawka nintedanibu to 150 mg dwa razy na dobę, podawane w przybliżeniu w 12-godzinnych odstępach.<br>W razie pominięcia dawki należy wznowić podawanie leku w następnym zaplanowanym terminie i w zalecanej dawce. W razie pominięcia dawki pacjent nie powinien przyjmować dawki dodatkowej. Nie stosować dawki większej od zalecanej maksymalnej dawki dobowej 300 mg. |
| **Droga podania** | Podanie doustne. |
| **Mechanizm działania na podstawie ChPL** | Nintedanib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinaz tyrozynowych, w tym receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR) α i ß, receptorów czynnika wzrostu dla fibroblastów (FGFR) 1-3 i VEGRF 1-3. Nintedanib wiąże się kompetycyjnie z miejscem wiązania adenozynotrifosforanów (ATP) tych receptorów i blokuje przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych. Dodatkowo nintedanib hamuje Fms-podobną białkową kinazę tyrozynową (Flt-3), białkową kinazę tyrozynową specyficzną dla limfocytów (Lck), białkową kinazę tyrozynową lyn (Lyn) oraz protoonkogenną białkową kinazę tyrozynową src (Src). |

*Źródło: ChPL Leku Ofev*

### 4.3.1.1 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Ofev jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (ang. *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*, IPF).

### 4.3.1.2 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie produktem leczniczym Ofev powinien rozpoczynać lekarz z doświadczeniem w zakresie rozpoznawania i leczenia IPF.

Dawkowanie

Zalecana dawka nintedanibu to 150 mg dwa razy na dobę, podawane w przybliżeniu w 12-godzinnych odstępach.

W razie pominięcia dawki należy wznowić podawanie leku w następnym zaplanowanym terminie i w zalecanej dawce. W razie pominięcia dawki pacjent nie powinien przyjmować dawki dodatkowej. Nie stosować dawki większej od zalecanej maksymalnej dawki dobowej 300 mg.

*Dostosowanie dawki*

Leczenie działań niepożądanych produktu leczniczego Ofev, oprócz stosownego leczenia objawowego może obejmować zmniejszenie dawki i okresowe przerwanie podawania leku do czasu ustąpienia danego działania niepożądanego do poziomu umożliwiającego kontynuację leczenia. Leczenie produktem leczniczym Ofev można wznowić w pełnej dawce (150 mg dwa razy na dobę) lub zmniejszonej dawce (100 mg dwa razy na dobę). Jeśli pacjent nie toleruje dawki 100 mg dwa razy na dobę, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem Ofev.

W razie przerwania leczenia z powodu zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT) do poziomu > 3 x górna granica normy (GGN), po powrocie aktywności aminotransferaz do wartości wyjściowych leczenie produktem leczniczym Ofev można ponownie rozpocząć w zmniejszonej dawce (100 mg dwa razy na dobę), którą następnie można zwiększyć do pełnej dawki (150 mg dwa razy na dobę).

Szczególne populacje pacjentów

*Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)*

U pacjentów w podeszłym wieku nie zaobserwowano żadnych ogólnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wieku pacjenta. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat zachodzi większe prawdopodobieństwo konieczności zmniejszenia dawki w celu opanowania działań niepożądanych.

*Zaburzenie czynności nerek*

Po podaniu pojedynczej dawki nintedanibu mniej niż 1% wydalane jest przez nerki. Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Nie badano bezpieczeństwa stosowania, skuteczności ani farmakokinetyki nintedanibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

*Zaburzenie czynności wątroby*

Nintedanib jest wydalany głównie z żółcią/ze stolcem (>90%). Dane kliniczne wskazują, że nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (A w skali Child-Pugh). Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nintedanibu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby B i C w skali Child-Pugh. W związku z tym nie zaleca się leczenia produktem leczniczym Ofev pacjentów z umiarkowanym (B w skali Child-Pugh) ani ciężkim (C w skali Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby.

*Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ofev u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

*Sposób podawania*

Produkt leczniczy Ofev jest przeznaczony do stosowania doustnego. Kapsułki powinny być przyjmowane podczas posiłku. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą, przy czym nie wolno ich żuć ani kruszyć.

## 4.3.1.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej.

Kod ATC: L01XE31.

Mechanizm działania

Nintedanib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinaz tyrozynowych, w tym receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR) α i ß, receptorów czynnika wzrostu dla fibroblastów (FGFR) 1-3 i VEGRF 1-3. Nintedanib wiąże się kompetycyjnie z miejscem wiązania adenozynotrifosforanów (ATP) tych receptorów i blokuje przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych. Dodatkowo nintedanib hamuje Fms-podobną białkową kinazę tyrozynową (Flt-3), białkową kinazę tyrozynową specyficzną dla limfocytów (Lck), białkową kinazę tyrozynową lyn (Lyn) oraz protoonkogenną białkową kinazę tyrozynową src (Src).

Działanie farmakodynamiczne

Nintedanib hamuje aktywację kaskad sygnałowych FGFR i PDGFR, które są niezbędne w procesach proliferacji, migracji i różnicowania fibroblastów i miofibroblastów płucnych, komórek istotnych w patogenezie idiopatycznego włóknienia płuc. Potencjalny wpływ hamowania VEGFR przez nintedanib i działanie antyangiogenne nintedanibu na patologiczny proces nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione. W nieklinicznych modelach włóknienia płuc nintedanib wykazywał silne działanie przeciwfibrotyczne i przeciwzapalne. Nintedanib hamuje proliferację, migrację i transformację fibroblastów do miofibroblastów w odniesieniu do ludzkich fibroblastów płucnych pobranych od pacjentów z IPF.

## 4.3.1.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na nintedanib, orzechy ziemne, soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

## 4.3.1.5 Przedawkowanie

Nie ma swoistego antidotum ani sposobu leczenia przedawkowania produktu leczniczego Ofev. U dwóch pacjentów w programie onkologicznym doszło do przedawkowania wynoszącego maksymalnie 600 mg dwa razy na dobę przez maksymalnie osiem dni. Obserwowane działania niepożądane były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa nintedanibu, tzn. obejmowały zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i objawy ze strony przewodu pokarmowego. Te działania niepożądane ustąpiły u obu pacjentów. W badaniach INPULSIS jeden pacjent przypadkowo otrzymał dawkę 600 mg na dobę przez ogółem 21 dni. Wystąpiło inne niż poważne zdarzenie niepożądane (zapalenie nosa i gardła),

które ustąpiło w okresie przyjmowania nieprawidłowej dawki, bez wystąpienia innych zgłoszonych zdarzeń. W razie przedawkowania należy przerwać podawanie nintedanibu i wdrożyć odpowiednie do sytuacji klinicznej leczenie wspomagające.

## 4.3.1.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Nintedanib oceniano w badaniach klinicznych, w których wzięło udział 1 529 pacjentów chorujących na IPF. Dane o bezpieczeństwie przedstawione poniżej oparto na wynikach dwóch badań fazy III kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją, w których wzięło udział 1 061 pacjentów (badania INPULSIS-1 oraz INPULSIS-2). W badaniach tych porównywano leczenie nintedanibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę i placebo przez 52 tygodnie.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane ze stosowaniem nintedanibu obejmowały biegunkę, nudności i wymioty, ból brzucha, zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela zawiera podsumowanie działań niepożądanych wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania.

W Tabeli 1 podsumowano częstości niepożądanych działań leków, które zgłaszano w grupie przyjmującej nintedanib (638 pacjentów), zebranych z dwóch badań klinicznych fazy III z kontrolą placebo, trwających 52 tygodnie.

Częstość występowania zdefiniowano według następującej konwencji: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działań niepożądanych wymieniono je według zmniejszającego się nasilenia.

**Tab. 35. Zestawienie działań niepożądanych wg częstości występowania.**

| Częstość / Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często (≥ 1/10) | Często (≥ 1/100 < 1/10) | Niezbyt często (≥ 1/1 000 < 1/100) |
|---|---|---|---|
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | Zmniejszenie masy ciała, zmniejszone łaknienie | |
| Zaburzenia naczyniowe | | | Nadciśnienie |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Biegunka, nudności, bóle brzucha | Wymioty | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych | Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy (GGT) | Hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP) |

Opis wybranych działań niepożądanych

*Biegunka*

Biegunkę zgłaszano u 62,4% pacjentów leczonych nintedanibem. Zgłaszano, że u 3,3% pacjentów leczonych nintedanibem zdarzenie to miało nasilenie ciężkie. Ponad dwie trzecie pacjentów, u których wystąpiła biegunka, zgłosiło jej wystąpienie po raz pierwszy w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia. Biegunka prowadziła do trwałego zakończenia leczenia u 4,4% pacjentów. U pozostałych zdarzenia te leczono lekami przeciwbiegunkowymi, zmniejszeniem dawki lub tymczasowym przerwaniem leczenia.

*Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych*

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zgłaszano u 13,6% pacjentów leczonych nintedanibem. Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych było odwracalne i nie wiązało się z klinicznymi objawami choroby wątroby.

Dalsze informacje na temat szczególnych populacji pacjentów, zalecanych sposobów postępowania i schematów dostosowania dawki w przypadku biegunki i zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych.

### 4.3.1.7 Kompetencje personelu

Leczenie produktem leczniczym Ofev powinien rozpoczynać lekarz z doświadczeniem w zakresie rozpoznawania i leczenia IPF.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

## 4.3.2 Pembrolizumab

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące pembrolizumabu. Dane dotyczące analizowanej technologii opcjonalnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 36 podsumowano charakterystykę pembrolizumabu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Leku Keytruda®].

**Tab. 36. Charakterystyka komparatorów — pembrolizumab.**

| | |
|---|---|
| **Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN** | Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod GTIN: 05901549325126 |
| **Kod ATC** | L01XC18 |
| **Substancja czynna** | Pembrolizumab |
| **Wskazanie** | Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) |

| | |
|---|---|
| | Produkt leczniczy KEYTRUDA 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. TPS, *tumour proportion score*) wynosi ≥ 50% i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.<br>Produkt leczniczy KEYTRUDA 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.<br>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych.<br>Produkt leczniczy KEYTRUDA 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 ≥ 1%, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną. |
| **Dawkowanie** | 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. |
| **Droga podania** | Dożylnie |
| **Mechanizm działania na podstawie ChPL** | Produkt leczniczy KEYTRUDA 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. Produkt leczniczy KEYTRUDA 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. |

*Źródło: ChPL Leku Keytruda*

### 4.3.2.1 Zarejestrowane wskazania

Czerniak

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych.

U osób dorosłych produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Produkt leczniczy KEYTRUDA 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. TPS, *tumour proportion score*) wynosi ≥ 50% i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.

Produkt leczniczy KEYTRUDA 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.

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem lub nab paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych.

Produkt leczniczy KEYTRUDA 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 ≥ 1%, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną.

Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. cHL, *classical Hodgkin lymphoma*)

Produkt leczniczy KEYTRUDA 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. ASCT, *autologous stem cell transplant*), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia.

Rak urotelialny

Produkt leczniczy KEYTRUDA 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.

Produkt leczniczy KEYTRUDA 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. CPS, *Combined Positive Score*) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10.

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

Produkt leczniczy KEYTRUDA 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.

Produkt leczniczy KEYTRUDA 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 ≥ 50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.

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

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

Rak jelita grubego (ang. CRC, *colorectal cancer*)

Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, *microsatellite instability-high*) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, *mismatch repair deficient*).

Rak przełyku

Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10.

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

Produkt leczniczy KEYTRUDA 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.

## 4.3.2.2 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie musi być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu nowotworów.

Ocena ekspresji PD-L1

Jeżeli jest to zgodne ze wskazaniem do stosowania, wybór pacjenta do leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA na podstawie dodatniej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym testem.

Badanie na obecność MSI-H/dMMR u pacjentów z rakiem jelita grubego

W przypadku leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA w monoterapii zaleca się wykonanie badań statusu MSI-H/dMMR w tkance nowotworowej za pomocą zwalidowanego testu w celu wybrania pacjentów z rakiem jelita grubego.

Dawkowanie

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.

Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA 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.

Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy KEYTRUDA 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.

W leczeniu adjuwantowym czerniaka produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać aż do nawrotu choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub przez okres do jednego roku.

*Opóźnienie podania dawki lub zakończenie leczenia*

Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego KEYTRUDA. Należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA w celu opanowania działań niepożądanych zgodnie z opisem w Tab. 37.

**Tab. 37. Zalecane modyfikacje leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA®.**

| Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego | Stopień nasilenia | Modyfikacja leczenia |
|---|---|---|
| Zapalenie płuc | Stopień 2 | Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1* |
| | Stopnie 3 lub 4, lub nawracające stopnia 2. | Zakończyć |
| Zapalenie jelita grubego | Stopnie 2 lub 3 | Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1* |
| | Stopień 4 lub nawracające stopnia 3. | Zakończyć |
| Zapalenie nerek | Stopień 2 ze stężeniami kreatyniny > 1,5 do ≤ 3 razy powyżej górnej granicy normy (GGN). | Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1* |
| | Stopień ≥ 3 ze stężeniami kreatyniny > 3 razy powyżej GGN | Zakończyć |
| Zaburzenia endokrynologiczne | Niedoczynność kory nadnerczy stopnia 2. i zapalenie przysadki mózgowej | Wstrzymać leczenie do czasu uzyskania kontroli za pomocą substytucji hormonalnej |
| | Niedoczynność kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., lub objawowe zapalenie przysadki mózgowej. | Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1* |
| | Cukrzyca typu 1 z hiperglikemią stopnia ≥ 3 (stężenia glukozy > 250 mg/dl lub > 13,9 mmol/l) lub z kwasicą ketonową. Nadczynność tarczycy stopnia ≥ 3. | U pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi stopnia 3. lub 4., które uległy poprawie do stopnia 2. lub niższego i są kontrolowane substytucją hormonalną, zależnie od wskazań, można rozważyć kontynuację stosowania pembrolizumabu po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, jeśli to konieczne. W przeciwnym razie leczenie należy zakończyć. |

| Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego | Stopień nasilenia | Modyfikacja leczenia |
|---|---|---|
| | Niedoczynność tarczycy | Niedoczynność tarczycy może być leczona substytucją hormonalną bez przerywania terapii. |
| Zapalenie wątroby | Stopień 2 z aktywnością aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT) > 3 do 5 razy powyżej GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej > 1,5 do 3 razy powyżej GGN | Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1* |
| | Stopień ≥ 3 z aktywnością AspAT lub AlAT > 5 razy powyżej GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej > 3 razy powyżej GGN | Zakończyć |
| | U pacjentów z przerzutami do wątroby z wyjściowym podwyższeniem aktywności AspAT lub AlAT stopnia 2., zapalenie wątroby ze wzrostem aktywności AspAT lub AlAT ≥ 50% trwającym ≥ 1 tydzień | Zakończyć |
| Reakcje skórne | Stopień 3 lub podejrzewanie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS) lub martwicy toksyczno-rozpływnej naskórka (ang. TEN) | Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1* |
| | Stopień 4 lub potwierdzony SJS lub TEN | Zakończyć |
| Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego | Opierając się na stopniu nasilenia i rodzaju działania niepożądanego (stopień 2 lub stopień 3)<br>Zapalenie mięśnia sercowego stopnie 3 lub 4<br>Zapalenie mózgu stopnie 3 lub 4<br>Zespół Guillain-Barré stopnie 3 lub 4<br>Stopień 4 lub nawracające stopnia 3. | Wstrzymać do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1*<br>Zakończyć<br><br>Zakończyć |
| Reakcje związane z infuzją dożylną | Stopnie 3 lub 4 | Zakończyć |

Uwaga: stopnie toksyczności wg kryteriów Powszechnej Terminologii Zdarzeń Niepożądanych National Cancer Institute (ang. NCI-CTCAE, *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), wersja 4.
* Jeśli objawy toksyczności związane z leczeniem nie ulegają poprawie do stopni 0-1 w ciągu12 tygodni od podania ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA lub jeśli w c iągu 12 tygodni nie jest możliwe zmniejszenie dawek kortykosteroidów do dawki ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA należy zakończyć.

U pacjentów, u których w przeszłości wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego pochodzenia immunologicznego bezpieczeństwo ponownego rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem nie jest znane.

Należy zakończyć stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, w przypadku wystąpienia działań niepożądanych stopnia 4. lub w przypadku nawracających działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego stopnia 3., chyba że

w Tab. 37 stwierdzono inaczej.

W przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej stopnia 4., tylko u pacjentów z cHL należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego KEYTRUDA do czasu ustąpienia działań niepożądanych do stopni 0-1.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym KEYTRUDA muszą otrzymać kartę ostrzeżeń dla pacjenta oraz zostać poinformowani o ryzyku związanym z leczeniem produktem leczniczym KEYTRUDA.

Szczególne grupy pacjentów

*Osoby w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów w wieku ≥ 65 lat.

*Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego

KEYTRUDA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

*Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

*Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego KEYTRUDA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z wyjątkiem dzieci i młodzieży z klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Aktualne dane przedstawiono w punktach.

Sposób podawania

Produkt leczniczy KEYTRUDA podawany jest we wlewie dożylnym. Musi być podawany w infuzji przez 30 minut. Produktu leczniczego KEYTRUDA nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie.

Dane dotyczące stosowania w leczeniu skojarzonym, patrz ChPL stosowanych jednocześnie leków. W przypadku podawania produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią podawaną dożylnie, produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać jako pierwszy.

## 4.3.2.3Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.

Kod ATC: L01XC18.

Mechanizm działania

Produkt leczniczy KEYTRUDA 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. Produkt leczniczy KEYTRUDA 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.

## 4.3.2.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

## 4.3.2.5 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.

### 4.3.2.6 Działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas przyjmowania leku KEYTRUDA u pacjenta mogą wystąpić ciężkie działania niepożądane.

W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu

z chemioterapią zgłoszono następujące działania niepożądane:

**Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 osoby na 10)**

- zakażenia płuc,
- zmniejszenie liczby krwinek białych (neutrofilów, leukocytów); zmniejszenie liczby krwinek czerwonych; zmniejszenie liczby płytek krwi (większa skłonność do powstawania siniaków lub krwawień),
- zmniejszenie aktywności tarczycy,
- zmniejszenie stężenia potasu we krwi; zmniejszenie apetytu,
- problemy ze snem,
- stan zapalny nerwów powodujący zdrętwienie, osłabienie, mrowienie lub piekący ból rąk i nóg; ból głowy; zawroty głowy,
- duszność; kaszel,
- nudności; wymioty; biegunka; ból brzucha; zaparcie,
- wypadanie włosów; wysypka; świąd,
- ból mięśni i kości; ból stawów,
- nietypowe zmęczenie lub osłabienie; gorączka; obrzęk,
- zwiększenie poziomu enzymu wątrobowego aminotransferazy alaninowej we krwi; zwiększenie poziomu enzymu wątrobowego aminotransferazy asparaginianowej we krwi; nieprawidłowe wyniki badania czynności nerek.

Często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10)

- zmniejszenie liczby krwinek białych (neutrofilów) z gorączką; zmniejszenie liczby krwinek białych (limfocytów),
- reakcja związana z infuzją leku,
- nadmierna aktywność tarczycy,
- zmniejszenie stężenia sodu lub wapnia we krwi,

- brak energii; zaburzenia odczuwania smaku,
- suchość oka,
- zaburzenia rytmu serca,
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi,
- zapalenie płuc,
- zapalenie jelit; suchość w j amie ustnej; zapalenie żołądka,
- zapalenie wątroby,
- czerwone wypukłe wykwity skórne, czasami z występowaniem pęcherzy; zapalenie skóry; suchość skóry, świąd skóry,
- ból mięśni, bolesność lub tkliwość mięśni; ból rąk lub nóg; ból stawów z obrzękiem,
- nagłe uszkodzenie nerek,
- objawy grypopodobne; dreszcze,
- zwiększenie stężenia wapnia we krwi; zwiększenie stężenia we krwi enzymu wątrobowego zwanego fosfatazą zasadową, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi.

**Niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100)**

- zmniejszenie liczby krwinek białych (eozynofilów),
- zmniejszenie wydzielania hormonów produkowanych przez nadnercza; zapalenie przysadki mózgowej, gruczołu zlokalizowanego u podstawy mózgu; zapalenie tarczycy,
- cukrzyca typu 1,
- drgawki,
- zapalenie mięśnia sercowego, które może występować jako duszność, nieregularne bicie serca, uczucie zmęczenia lub ból w klatce piersiowej; gromadzenie płynu wokół serca; zapalenie błony otaczającej serce,
- zapalenie naczyń krwionośnych,
- zapalenie trzustki; owrzodzenie rozwijające się w błonie wyścielającej żołądek lub górny odcinek jelita cienkiego,
- powstawanie zgrubiałych, czasami łuszczących się narośli na skórze; trądzikopodobne zmiany skórne; utrata barwnika w niektórych obszarach skóry,
- stan zapalny pochewek ścięgnistych,
- zapalenie nerek,
- zwiększenie aktywności amylazy, enzymu rozkładającego skrobię.

**Rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 1000)**

- zapalenie mózgu, które może objawiać się stanem dezorientacji, gorączką, zaburzeniami pamięci lub drgawkami (zapalenie mózgu); stan znany jako zespół Guillain-Barré, który powoduje osłabienie mięśni po obu stronach ciała i może być ciężki,
- zapalenie oczu; ból, podrażnienie, świąd lub zaczerwienienie oka; nadwrażliwość na światło; zaburzenia widzenia pod postacią widzenia plamek,
- bolesne, czerwone guzki podskórne; małe guzki na skórze, grudki lub owrzodzenia skóry; zmiana koloru włosów,
- choroba, w przebiegu której układ odpornościowy atakuje gruczoły wydzielające w organizmie płyny, takie jak łzy i ślina (zespół Sjögrena),

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania".

#### 4.3.2.7 Kompetencje personelu

Leczenie musi być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu nowotworów.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

### 4.3.3 Niwolumab

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące niwolumabu. Dane dotyczące analizowanej technologii opcjonalnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 38 podsumowano charakterystykę niwolumabu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Leku Opdivo®].

**Tab. 38. Charakterystyka komparatorów — niwolumab.**

| | |
|---|---|
| **Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN** | Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml, kod GTIN: 05909991220518<br>Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 4 ml, kod GTIN: 05909991220501 |
| **Kod ATC** | L01XC17 |
| **Substancja czynna** | Niwolumab |
| **Wskazanie** | OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. |
| **Dawkowanie** | Zalecana dawka produktu leczniczego OPDIVO wynosi 3 mg/kg mc. podawane dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie. Leczenie należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta. |
| **Droga podania** | Dożylnie |

| | |
|---|---|
| **Mechanizm działania na podstawie ChPL** | Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza. |

*Źródło: ChPL Leku Opdivo*

### 4.3.3.1 Zarejestrowane wskazania

OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.

### 4.3.3.2 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego OPDIVO wynosi 3 mg/kg mc. podawane dożylnie w ciągu 60 minut co 2 tygodnie. Leczenie należy kontynuować tak długo, dopóki obserwuje się korzyści kliniczne lub dopóki leczenie jest tolerowane przez pacjenta.

Nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki. W zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne opóźnienie podania leku lub przerwanie leczenia.

### 4.3.3.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.

Kod ATC: L01XC17.

Mechanizm działania

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin.

Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza.

### 4.3.3.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### 4.3.3.5 Przedawkowanie

Nie stwierdzono przypadków przedawkowania w badaniach klinicznych. W przypadku przedawkowania pacjentów należy uważnie monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych, a w razie potrzeby należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

### 4.3.3.6 Działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Lekarz przedyskutuje działania niepożądane i wyjaśni ryzyko i korzyści leczenia.

Należy pamiętać o ważnych objawach stanu zapalnego. Lek OPDIVO działa na układ odpornościowy i może powodować stany zapalne w różnych częściach ciała. Stan zapalny może spowodować poważne uszkodzenia ciała, a niektóre stany zapalne mogą stanowić zagrożenie dla życia i wymagać leczenia lub odstawienia niwolumabu.

W badaniach klinicznych niwolumabu zaobserwowano następujące działania niepożądane:

**Bardzo częste (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)**

- Biegunka (wodniste, luźne lub miękkie stolce), nudności.
- Wysypka skórna, świąd.
- Uczucie zmęczenia lub osłabienie.

**Częste (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób)**

- Zakażenia górnych dróg oddechowych.
- Niedoczynność tarczycy, co może powodować męczliwość lub zwiększenie masy ciała; nadczynność tarczycy, co może powodować przyspieszenie akcji serca, nadmierną potliwość i utratę masy ciała.
- Zwiększenie stężenia cukru we krwi (hiperglikemia).
- Zmiejszenie stężenia sodu we krwi (hiponatremia), zmniejszenie apetytu.
- Zapalenie nerwów powodujące drętwienie, osłabienie, mrowienie lub pieczenie rąk i nóg; ból głowy, zawroty głowy.
- Wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie tętnicze).
- Zapalenie płuc z objawami takimi jak kasłanie i trudności w oddychaniu, duszność, kaszel.

- Zapalenie jelit (zapalenie jelita grubego), wrzody w jamie ustnej - zapalenie jamy ustnej, wymioty, ból brzucha, zaparcie.
- Przebarwienia skóry (bielactwo), suchość skóry, zaczerwienienie skóry, nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów.
- Ból mięśni, kości i stawów.
- Gorączka, obrzęk (opuchnięcie).
- Reakcje alergiczne, reakcje związane z infuzją leku.

**Niezbyt częste (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób)**

- Zmniejszone wydzielanie hormonów wytwarzanych przez korę nadnerczy (gruczoły znajdujące się nad nerkami), niedoczynność lub zapalenie przysadki mózgowej znajdującej się u podstawy mózgu, obrzęk tarczycy, zakwaszenie krwi na skutek zaburzeń cukrzycowych (cukrzycowa kwasica ketonowa), cukrzyca.
- Przemijające zapalenie nerwów, które powoduje ból, osłabienie i porażenie kończyn (zespół Guillaina-Barrégo); utrata osłonek wokół nerwów (demielinizacja); stan związany z osłabieniem mięśni i nadmierną męczliwością (zespół miasteniczny), zapalenie nerwów spowodowane atakiem własnego organizmu, co powoduje drętwienie, osłabienie, mrowienie lub pieczenie.
- Zapalenie oka, które powoduje ból i zaczerwienienie, zaburzenia widzenia lub niewyraźne widzenie.
- Zmiany rytmu lub częstości bicia serca.
- Zapalenie trzustki.
- Ciężkie zaburzenia skórne, które przebiegają z powstawaniem zaczerwienionych, często swędzących zmian, przypominających wysypkę występującą w odrze, która rozpoczyna się na kończynach, a czasem na twarzy i reszcie ciała (rumień wielopostaciowy); choroba skóry z powstawaniem pogrubionych, czerwonych plam na skórze, często ze srebrzystym złuszczaniem (łuszczyca); choroba skóry twarzy, w której zazwyczaj pojawia się nietypowe zaczerwienienie nosa i policzków (trądzik różowaty).
- Zapalenie nerek, niewydolność nerek.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza w przypadku zaobserwowania któregokolwiek z działań niepożądanych wymienionych powyżej. Nie należy samodzielnie leczyć objawów za pomocą innych leków.

**Zmiany w wynikach badań**

Lek OPDIVO może powodować zmiany w wynikach badań wykonywanych przez lekarza. Należą do nich:

- Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (zwiększona aktywność enzymów wątrobowych aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej lub fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększone stężenie produktów przemiany bilirubiny we krwi).

- Nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek (zwiększona ilość kreatyniny we krwi).
- Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (które przenoszą tlen), krwinek białych (które są ważne dla zwalczania zakażeń) lub płytek krwi (komórek, które pomagają w krzepnięciu krwi).
- Podwyższona aktywność enzymu, który rozkłada tłuszcze, a także enzymu rozkładającego skrobię.

### 4.3.3.7 Kompetencje personelu

Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

## 4.3.4 Pemetreksed

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące pemetreksedu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 39 podsumowano charakterystykę pemetreksedu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Leku Pemetrexed Sandoz®].

**Tab. 39. Charakterystyka komparatorów — pemetreksedu.**

| | |
|---|---|
| **Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN** | Pemetrexed Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 20 ml, kod GTIN: 07613421047023<br>Pemetrexed Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod GTIN: 07613421047016<br>Pemetrexed Sandoz, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 40 ml, kod GTIN: 07613421047030 |
| **Kod ATC** | L01BA04 |
| **Substancja czynna** | Pemetreksed (w postaci soli sodowej pemetreksedu) |
| **Wskazanie** | Niedrobnokomórkowy rak płuca<br>Pemetrexed Sandoz w skojarzeniu z cisplatyną wskazany jest jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. |
| **Dawkowanie** | Pemetrexed Sandoz w skojarzeniu z cisplatyną<br>Zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m$^2$ powierzchni ciała (pc.). Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m2 pc. Cisplatynę należy podawać we wlewie w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Pacjentowi należy podać leki przeciwwymiotne oraz płyny w odpowiedniej ilości przed i (lub) po podaniu cisplatyny. |
| **Droga podania** | Dożylnie |

| | |
|---|---|
| **Mechanizm działania na podstawie ChPL** | Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonista kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące folany niezbędne dla podziału komórek. |

*Źródło: ChPL Leku Pemetrexed Sandoz*

### 4.3.4.1 Zarejestrowane wskazania

Złośliwy międzybłoniak opłucnej

Pemetrexed Sandoz w skojarzeniu z cisplatyną jest przeznaczony do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Pemetrexed Sandoz w skojarzeniu z cisplatyną wskazany jest jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.

Pemetrexed Sandoz w monoterapii jest wskazany do stosowania jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, u których nie nastąpiła progresja choroby bezpośrednio po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Pemetrexed Sandoz w monoterapii jest wskazany do stosowania jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.

### 4.3.4.2 Dawkowanie i sposób podania

Pemetrexed Sandoz można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Dawkowanie

Pemetrexed Sandoz w skojarzeniu z cisplatyną Zalecana dawka pemetreksedu wynosi 500 mg/m2 powierzchni ciała (pc.). Produkt należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut, w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu. Zalecana dawka cisplatyny wynosi 75 mg/m2 pc. Cisplatynę należy podawać we wlewie w ciągu 2 godzin, rozpoczynając około 30 minut po zakończeniu wlewu pemetreksedu pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu leczenia. Pacjentowi należy podać leki przeciwwymiotne oraz płyny w odpowiedniej ilości przed i (lub) po podaniu cisplatyny.

Premedykacja

W celu ograniczenia częstości i nasilenia odczynów skórnych, w dniu poprzedzającym podanie pemetreksedu, jak również w dniu podania leku i następnego dnia pacjent powinien otrzymać lek z grupy kortykosteroidów. Dawka kortykosteroidu powinna odpowiadać dawce 4 mg deksametazonu podawanego doustnie dwa razy na dobę.

W celu ograniczenia objawów toksyczności pacjenci leczeni pemetreksedem powinni również otrzymywać suplementację witaminową (patrz punkt 4.4). Codziennie należy podawać doustnie kwas foliowy lub produkt multiwitaminowy zawierający ten związek (od 350 do 1000 mikrogramów). W ciągu 7 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki pemetreksedu pacjent powinien przyjąć co najmniej 5 dawek kwasu foliowego. Kwas foliowy należy także podawać przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu. W tygodniu poprzedzającym przyjęcie pierwszej dawki pemetreksedu, a następnie co trzy cykle leczenia pacjenci muszą także otrzymywać domięśniowo witaminę B12 (1000 mikrogramów). Kolejne wstrzyknięcia witaminy B12 można wykonywać w dniu podania pemetreksedu.

Kontrola stanu pacjenta

Przed podaniem każdej dawki pemetreksedu należy wykonać pełną morfologię krwi, w tym oznaczenie wzoru odsetkowego krwinek białych (rozmaz) i liczby płytek krwi. Przed każdym podaniem chemioterapeutyku należy wykonać badania krwi oceniające czynności nerek i wątroby. Warunkiem umożliwiającym rozpoczęcie każdego cyklu chemioterapii są następujące wartości parametrów laboratoryjnych: bezwzględna liczba neutrofilów (ang. *Absolute Neutrophil Count*, ANC) ≥1500 komórek/mm3, liczba płytek krwi ≥100 000 komórek/mm3, klirens kreatyniny ≥45 ml/min, bilirubina całkowita ≤1,5 raza górna granica wartości uznanych za prawidłowe; fosfataza zasadowa, aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), aminotransferaza alaninowa (AlAT) ≤3 razy górna granica wartości uznanych za prawidłowe. U pacjentów z przerzutami guza do wątroby dopuszczalne są wartości aktywności fosfatazy zasadowej, AspAT i AlAT nie większe niż 5-krotne wartości uznane za prawidłowe.

Modyfikacja dawki

Decyzję o modyfikacji dawki przed rozpoczęciem kolejnego cyklu chemioterapii należy podejmować na podstawie najniższych wartości parametrów morfologii krwi oznaczonych podczas poprzedniego cyklu lub największego nasilenia objawów toksyczności, przy którym nie wystąpiły zmiany w obrazie krwi. Rozpoczęcie kolejnego cyklu można opóźnić, by w ten sposób umożliwić normalizację stanu zdrowia pacjenta. Po uzyskaniu odpowiedniej poprawy stanu pacjenta należy kontynuować leczenie zgodnie z zasadami przedstawionymi w tabelach 1, 2 i 3, które odnoszą się zarówno do stosowania produktu Pemetrexed Sandoz w monoterapii, jak i w skojarzeniu z cisplatyną.

**Tab. 40. Modyfikacja dawki produktu Pemetrexed Sandoz (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny - zmiany w obrazie krwi.**

| | |
|---|---|
| Najmniejsza bezwzględna liczba neutrofilów <500/mm$^3$ i najmniejsza liczba płytek krwi ≥50 000/mm$^3$ | 75% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu, jak i cisplatyny) |
| Najmniejsza liczba płytek krwi <50 000/mm$^3$ niezależnie od najmniejszej liczby neutrofilów | 75% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu, jak i cisplatyny) |
| Najmniejsza liczba płytek krwi <50 000/mm$^3$ z krwawieniema, niezależnie od najmniejszej liczby neutrofilów | 50% poprzedniej dawki (zarówno pemetreksedu, jak i cisplatyny) |

a zgodnie z definicją krwawień stopnia 2. lub wyższego wg ogólnych kryteriów toksyczności (ang. *Common Toxicity Criteria*, CTC v2.0; NCI 1998) National Cancer Institute.

Jeżeli wystąpią działania niepożądane ≥3. stopnia inne niż zmiany w obrazie krwi (bez objawów toksyczności neurologicznej), należy przerwać stosowanie produktu Pemetrexed Sandoz aż do powrotu ocenianych parametrów do wartości sprzed leczenia lub niższych. Ponowne leczenie należy rozpocząć zgodnie z wytycznymi z Tab. 41.

**Tab. 41. Modyfikacja dawki produktu Pemetrexed Sandoz (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny - działania toksyczne inne niż zmiany w obrazie krwi [a, b]**

| | Dawka pemetreksedu ($mg/m^2$) | Dawka cisplatyny ($mg/m^2$) |
|---|---|---|
| Jakiekolwiek działania niepożądane stopnia 3. lub 4. z wyjątkiem zapalenia błon śluzowych | 75% poprzedniej dawki | 75% poprzedniej dawki |
| Biegunka wymagająca hospitalizacji (bez względu na nasilenie) lub biegunka stopnia 3. lub 4. | 75% poprzedniej dawki | 75% poprzedniej dawki |
| Zapalenie błon śluzowych stopnia 3. lub 4. | 50% poprzedniej dawki | 100% poprzedniej dawki |

a Ogólne kryteria toksyczności (ang. *Common Toxicity Criteria*, CTC v2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute
b bez objawów toksyczności neurologicznej

Jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej, dawkę produktu Pemetrexed Sandoz i cisplatyny należy zmodyfikować zgodnie z danymi z Tab. 42. W przypadku wystąpienia toksyczności neurologicznej stopnia 3. lub 4., leczenie należy przerwać.

**Tab. 42. Modyfikacja dawki produktu Pemetrexed Sandoz (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny - toksyczność neurologiczna.**

| Nasilenie objawów wg CTC[a] | Dawka pemetreksedu ($mg/m^2$) | Dawka cisplatyny ($mg/m^2$) |
|---|---|---|
| 0-1 | 100% poprzedniej dawki | 100% poprzedniej dawki |
| 2 | 100% poprzedniej dawki | 50% poprzedniej dawki |

a Ogólne kryteria toksyczności (ang. *Common Toxicity Criteria*, CTC v2.0; NCI 1998) wg National Cancer Institute

Leczenie produktem Pemetrexed Sandoz należy przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpią objawy toksyczności hematologicznej lub innego rodzaju stopnia 3. lub 4. po dwukrotnym zmniejszeniu dawki. Leczenie należy przerwać natychmiast, jeżeli wystąpią objawy toksyczności neurologicznej stopnia 3. lub 4.

*Osoby w podeszłym wieku*

W badaniach klinicznych nie stwierdzono, by osoby w wieku 65 lat i starsze były w większym stopniu narażone na działania niepożądane w porównaniu z osobami w wieku do 65 lat. Brak szczególnych zaleceń dotyczących zmniejszania dawki u osób w podeszłym wieku z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów.

*Zaburzenia czynności nerek (GFR obliczane na podstawie standardowego wzoru Cockrofta i Gaulta lub przez pomiar przesączania kłębuszkowego metodą klirensu Tc99m-DPTA z surowicy)*

Pemetreksed jest wydalany głównie w postaci niezmienionej przez nerki. W badaniach klinicznych nie stwierdzono konieczności zmiany dawki (z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów) u osób z klirensem kreatyniny ≥45 ml/min. Nie zebrano dostatecznej ilości danych na temat stosowania pemetreksedu u osób z klirensem kreatyniny mniejszym niż 45 ml/min. Z tego względu nie zaleca się stosowania pemetreksedu u tych pacjentów.

*Zaburzenia czynności wątroby*

Nie wykazano związku między aktywnością AspAT, AlAT, stężeniem bilirubiny całkowitej a farmakokinetyką pemetreksedu. Nie przeprowadzano jednak osobnych analiz dla podgrup pacjentów z objawami zaburzeń czynności wątroby, jak np. zwiększenie stężenia bilirubiny >1,5 raza powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz >3 razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe (u pacjentów bez przerzutów nowotworu do wątroby) lub >5 razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe (u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do wątroby).

Sposób podawania

Pemetrexed Sandoz należy podawać we wlewie dożylnym w ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu.

## 4.3.4.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, analogi kwasu foliowego.

Kod ATC: L01BA04

Pemetreksed to lek przeciwnowotworowy o wielokierunkowym działaniu, antagonista kwasu foliowego zaburzający podstawowe procesy metaboliczne wykorzystujące folany niezbędne dla podziału komórek.

## 4.3.4.4 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Karmienie piersią.
- Jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce.

## 4.3.4.5 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania, o jakich donoszono, obejmują: neutropenię, niedokrwistość, trombocytopenię, zapalenie błon śluzowych, polineuropatię czuciową i wysypkę. Prawdopodobne powikłania przedawkowania leku to: mielosupresja objawiająca się neutropenią, trombocytopenią i niedokrwistością. Mogą także wystąpić zakażenia z gorączką lub bez gorączki, biegunka i (lub) zapalenie błon śluzowych. Jeżeli podejrzewane jest przedawkowanie leku, należy monitorować stan pacjenta wykonując badania morfologii krwi i w razie potrzeby, wdrożyć leczenie podtrzymujące. Jeżeli doszło do przedawkowania pemetreksedu, należy rozważyć zastosowanie folanu wapnia lub kwasu foliowego.

## 4.3.4.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania pemetreksedu w monoterapii i w skojarzeniu są: zahamowanie czynności szpiku objawiające się niedokrwistością, neutropenią, leukopenią, trombocytopenią; objawy toksyczności w obrębie układu pokarmowego, takie jak: jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, zapalenie gardła, zapalenie błon śluzowych i zapalenie jamy ustnej. Do innych działań niepożądanych należą: nefrotoksyczność, zwiększona aktywność aminotransferaz, łysienie, zmęczenie, odwodnienie, wysypka, zakażenie lub sepsa i neuropatia. Rzadko obserwowane objawy to: zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W zamieszczonej poniżej tabeli przedstawiono częstość oraz nasilenie działań niepożądanych potencjalnie związanych ze stosowaniem leku, jakie zgłoszono u >5% z 839 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, których przydzielono w sposób losowy do grupy leczonej cisplatyną w skojarzeniu z pemetreksedem i u 830 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, których przydzielono w sposób losowy do grupy otrzymującej cisplatynę w skojarzeniu z gemcytabiną. Wszyscy pacjenci otrzymali badaną terapię jako pierwszy rzut leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. W obu grupach wszystkim pacjentom podawano w odpowiednich dawkach kwas foliowy i witaminę B12.

**Tab. 43. Działania niepożądane.**

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość | Zdarzenie niepożądane* | Pemetreksed/ cisplatyna (N = 839) | | Gemcytabina/ cisplatyna (N = 830) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Toksyczność - wszystkie stopnie (%) | Toksyczność - stopień 3-4 (%) | Toksyczność - wszystkie stopnie (%) | Toksyczność - stopień 3-4 (%) |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Bardzo często | Hemoglobina - zmniejszone stężenie | 33,0* | 5,6* | 45,7* | 9,9* |
| | | Neutrofile/granulocyty - zmniejszona liczba | 29,0* | 15,1* | 38,4* | 26,7* |
| | | Leukocyty - zmniejszona liczba | 17,8 | 4,8* | 20,6 | 7,6* |
| | | Płytki krwi - zmniejszona liczba | 10,1* | 4,1* | 26,6* | 12,7* |
| Zaburzenia układu nerwowego | Bardzo często | Neuropatia nerwów czuciowych | 8,5* | 0,0* | 12,4* | 0,6* |
| | | Zaburzenia smaku | 8,1 | 0,0*** | 8,9 | 0,0*** |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Bardzo często | Nudności | 56,1 | 7,2* | 53,4 | 3,9* |
| | | Wymioty | 39,7 | 6,1 | 35,5 | 6,1 |
| | | Jadłowstręt | 26,6 | 2,4* | 24,2 | 0,7* |
| | | Zaparcie | 21,0 | 0,8 | 19,5 | 0,4 |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość | Zdarzenie niepożądane* | Pemetreksed/ cisplatyna (N = 839) | | Gemcytabina/ cisplatyna (N = 830) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Toksyczność - wszystkie stopnie (%) | Toksyczność - stopień 3-4 (%) | Toksyczność - wszystkie stopnie (%) | Toksyczność - stopień 3-4 (%) |
| | | Zapalenie jamy ustnej/ zapalenie gardła | 13,5 | 0,8 | 12,4 | 0,1 |
| | | Biegunka bez kolostomii | 12,4 | 1,3 | 12,8 | 1,6 |
| | Często | Niestrawność/zgaga | 5,2 | 0,1 | 5,9 | 0,0 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Bardzo często | Łysienie | 11,9* | 0*** | 21,4* | 0,5*** |
| | Często | Wysypka/ łuszczenie skóry | 6,6 | 0,1 | 8,0 | 0,5 |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Bardzo często | Zwiększenie stężenia kreatyniny | 10,1* | 0,8 | 6,9* | 0,5 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo często | Znużenie | 42,7 | 6,7 | 44,9 | 4,9 |

* wartość P <0,05 w teście Fisher Exact odnosi się do porównań między terapią skojarzoną pemetreksedem z cisplatyną a terapią skojarzoną gemcytabiną z cisplatyną

** Definicje określające każdy stopień toksyczności można znaleźć w dokumencie National Cancer Institute CTC (v2.0; NCI 1998)

*** Wg NCI CTC (v2.0; NCI 1998) zaburzenia smaku i łysienie należy zgłaszać jedynie jako objawy toksyczności stopnia 1. lub 2.

W tabeli przyjęto 5% jako wartość progową częstości wszystkich zdarzeń, w przypadku których osoba je rejestrująca brała pod uwagę możliwość związku z podawaniem pemetreksedu i cisplatyny.

Klinicznie istotne objawy toksyczności, które stwierdzono u ≥1% i ≤5% pacjentów przydzielonych w sposób losowy do grupy leczonej cisplatyną i pemetreksedem: zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zakażenia, gorączka neutropeniczna, niewydolność nerek, gorączka, odwodnienie, zapalenie spojówek i zmniejszenie klirensu kreatyniny.

Klinicznie istotne objawy toksyczności, które stwierdzono u <1% pacjentów przydzielonych w sposób losowy do grupy leczonej cisplatyną i pemetreksedem: zwiększenie aktywności GGT, ból w klatce piersiowej, arytmia i neuropatia nerwów ruchowych.

Istotne klinicznie objawy toksyczności w grupach z podziałem według płci były podobne do obserwowanych w całkowitej populacji pacjentów otrzymujących pemetreksed i cisplatynę.

Rzadkie przypadki zapalenia wątroby, potencjalnie ciężkie, były zgłaszane w czasie prowadzenia badań klinicznych z pemetreksedem.

Podczas badań klinicznych z pemetreksedem niezbyt często obserwowano pancytopenię.

W trakcie badań klinicznych u pacjentów leczonych pemetreksedem niezbyt często zgłaszano przypadki zapalenia okrężnicy (w tym krwawienie z jelit i odbytu, czasami prowadzące do zgonu, perforację jelit, martwicę jelit i zapalenie jelita ślepego).

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych pemetreksedem niezbyt często zgłaszano przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc z niewydolnością oddechową, czasami prowadzące do zgonu.

U pacjentów leczonych pemetreksedem niezbyt często zgłaszano przypadki obrzęków.

Podczas badań klinicznych z pemetreksedem niezbyt często obserwowano zapalenie przełyku lub popromienne zapalenie przełyku.

Podczas badań klinicznych z pemetreksedem często zgłaszano wystąpienie posocznicy, niekiedy będącej przyczyną zgonu.

Po wprowadzeniu leku do obrotu u chorych leczonych pemetreksedem obserwowano i zgłoszono następujące objawy niepożądane: po zastosowaniu pemetreksedu w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi niezbyt często zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek; u pacjentów poddawanych radioterapii przed, w trakcie lub po stosowaniu pemetreksedu niezbyt często zgłaszano przypadki popromiennego zapalenia płuc; u pacjentów poddanych uprzednio radioterapii rzadko zgłaszano przypadki nawrotów objawów popromiennych; niezbyt często zgłaszano przypadki niedokrwienia obwodowego prowadzącego niekiedy do martwicy kończyny; rzadko zgłaszano skórne choroby pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, w niektórych przypadkach prowadzące do zgonu; rzadko u pacjentów leczonych pemetreksedem zgłaszano występowanie niedokrwistości hemolitycznej; rzadko zgłaszano przypadki wstrząsu anafilaktycznego.

### 4.3.4.7 Kompetencje personelu

Pemetrexed Sandoz można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

## 4.3.5 Ipilimumab

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące ipilimumabu. Dane dotyczące analizowanej technologii opcjonalnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 44 podsumowano charakterystykę ipilimumabu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Leku Yervoy®].

**Tab. 44. Charakterystyka komparatorów — ipilimumabu.**

| | |
|---|---|
| **Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN** | Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml, kod GTIN: 05909990872442<br>Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, 1 fiol.po 40 ml, kod GTIN: 05909990872459 |
| **Kod ATC** | L01XC11 |
| **Substancja czynna** | Ipilimumab |

| | |
|---|---|
| **Wskazanie** | YERVOY jest wskazany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych. |
| **Dawkowanie** | Zalecany schemat indukcji produktem YERVOY to dawka 3 mg/kg mc. podawana dożylnie w ciągu 90 minut co 3 tygodnie, ogółem podaje się 4 dawki. Pacjentom należy podać cały kurs indukcji (4 dawki), jeśli tolerują leczenie, niezależnie od pojawiania się nowych zmian lub powiększenia zmian już istniejących. Ocenę odpowiedzi ze strony guza należy przeprowadzić dopiero po zakończeniu terapii indukcyjnej. |
| **Droga podania** | Dożylnie |
| **Mechanizm działania na podstawie ChPL** | limfocytów T. Ipilimumab jest inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4, który blokuje hamujące sygnały dla limfocytów T, indukowane drogą CTLA-4, zwiększając liczbę aktywowanych limfocytów T efektorowych, które mobilizują limfocyty T do bezpośredniego ataku immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym. Blokada CTLA-4 może również zmniejszać czynność regulacyjną limfocytów T, która może brać udział w odpowiedzi immunologicznej przeciwko guzowi. Ipilimumab może selektywnie zmniejszać liczbę limfocytów T regulatorowych w guzie, prowadząc do zwiększenia proporcji limfocytów T efektorowych do limfocytów T regulatorowych wewnątrz guza, co powoduje śmierć komórek nowotworowych. |

*Źródło: ChPL Leku Yervoy*

### 4.3.5.1 Zarejestrowane wskazania

YERVOY jest wskazany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych.

### 4.3.5.2 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści, doświadczeni w leczeniu nowotworów.

Dawkowanie

Zalecany schemat indukcji produktem YERVOY to dawka 3 mg/kg mc. podawana dożylnie w ciągu 90 minut co 3 tygodnie, ogółem podaje się 4 dawki. Pacjentom należy podać cały kurs indukcji (4 dawki), jeśli tolerują leczenie, niezależnie od pojawiania się nowych zmian lub powiększenia zmian już istniejących. Ocenę odpowiedzi ze strony guza należy przeprowadzić dopiero po zakończeniu terapii indukcyjnej.

Przed rozpoczęciem podawania oraz przed podaniem każdej dawki produktu YERVOY należy wykonywać badania czynności wątroby (ang. LFTs) i tarczycy. Ponadto, podczas leczenia produktem YERVOY należy oceniać podmiotowe i przedmiotowe objawy działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego, w tym występowanie biegunki lub zapalenia jelita grubego.

*Zaprzestanie leczenia lub wstrzymanie dawek*

Leczenie działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego może wymagać wstrzymania dawki lub zaprzestania leczenia produktem YERVOY i włączenia ogólnego

podawania dużych dawek kortykosteroidów. W niektórych przypadkach można rozważyć podanie innego produktu immunosupresyjnego.

Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego.

Szczególne populacje

*Osoby w podeszłym wieku*

Nie stwierdzono różnic w bezpieczeństwie stosowania i skuteczności między pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i młodszymi pacjentami (< 65 lat). Nie ma konieczności dostosowania dawki w tej populacji.

*Zaburzenie czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu YERVOY. Z wyników populacyjnych badań farmakokinetycznych wynika, że nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

*Zaburzenie czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu YERVOY. Z farmakokinetycznych badań populacyjnych wynika, że nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z aktywnością aminotransferaz ≥ 5 x GGN lub stężeniem bilirubiny > 3xGGN przed rozpoczęciem leczenia, produkt YERVOY należy podawać z zachowaniem ostrożności.

Sposób podawania

Yervoy jest podawany dożylnie. Zalecany czas trwania wlewu wynosi 90 minut.

YERVOY można podawać dożylnie bez rozcieńczania lub po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) do stężenia od 1 do 4 mg/ml.

Produktu YERVOY nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie.

### 4.3.5.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.

Kod ATC: L01XC11.

Mechanizm działania

Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4) jest podstawowym regulatorem aktywności limfocytów T. Ipilimumab jest inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4, który blokuje hamujące sygnały dla limfocytów T, indukowane drogą CTLA-4, zwiększając liczbę aktywowanych limfocytów T efektorowych, które mobilizują limfocyty T do bezpośredniego ataku immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym. Blokada CTLA-4 może również zmniejszać czynność regulacyjną limfocytów T, która może brać udział w odpowiedzi immunologicznej przeciwko guzowi. Ipilimumab może selektywnie zmniejszać liczbę limfocytów T regulatorowych w guzie, prowadząc do zwiększenia proporcji limfocytów

T efektorowych do limfocytów T regulatorowych wewnątrz guza, co powoduje śmierć komórek nowotworowych.

### 4.3.5.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### 4.3.5.5 Przedawkowanie

Nie określono maksymalnej tolerowanej dawki ipilimumabu. W badaniach klinicznych pacjenci otrzymywali do 20 mg/kg mc. bez wyraźnych efektów toksycznych.

W przypadku przedawkowania pacjentów należy starannie monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych i wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

### 4.3.5.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ipilimumab podawano u około 10 000 pacjentów w badaniach klinicznych, oceniających stosowanie różnych dawek w różnych typach nowotworów. O ile nie podano inaczej, przedstawione poniżej dane dotyczą ekspozycji na ipilimumab w dawce 3 mg/kg mc. w badaniach klinicznych czerniaka. W badaniu 3. fazy MDX010-20, pacjenci otrzymali średnio 4 dawki produktu (zakres 1-4).

Ipilimumab najczęściej powoduje działania niepożądane wynikające ze zwiększenia lub nadmiernej aktywności układu immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie działania, ustępują po włączeniu odpowiedniego leczenia lub zaprzestaniu podawania ipilimumabu.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, którzy byli leczeni ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. w badaniach klinicznych (n= 767) przedstawiono w tabeli poniżej.

Reakcje te sklasyfikowano według układów narządów i według częstości. Częstości sklasyfikowano jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000). W obrębie każdej grupy działania niepożądane pochodzenia immunologicznego (irAEs) uszeregowano od najpoważniejszych do najlżejszych.

Odsetki chorych z irAEs u pacjentów z dodatnim HLA-A2*0201, którzy otrzymali ipilimumab badaniu MDX010-20, były podobne do obserwowanych we wszystkich badaniach klinicznych.

**Tab. 45. Działania niepożądane u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem leczonych ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. (n=767)[a]**

| | |
|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | |
| Niezbyt często | posocznica[b], wstrząs septyczny[b], zakażenie układu moczowego, zakażenie układu oddechowego |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | |
| Często | ból w obrębie guza |
| Niezbyt często | zespół paranowotworowy |

| | |
|---|---|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | |
| Często | niedokrwistość, limfopenia |
| Niezbyt często | niedokrwistość hemolityczna[b], małopłytkowość, eozynofilia, neutropenia |
| Zaburzenia układu immunologicznego | |
| Niezbyt często | nadwrażliwość |
| Bardzo rzadko | reakcja anafilaktyczna |
| Zaburzenia endokrynologiczne | |
| Często | niedoczynność przysadki mózgowej[c], niedoczynność tarczycy[c] |
| Niezbyt często | niewydolność nadnerczy[c], wtórna niewydolność nadnerczy[d], nadczynność tarczycy[c], hipogonadyzm |
| Rzadko | autoimmunologiczne zapalenie tarczycy[d], zapalenie tarczycy[d] |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | |
| Bardzo często | zmniejszenie apetytu |
| Często | odwodnienie, hipokaliemia |
| Niezbyt często | hiponatremia, zasadowica, hipofosfatemia, zespół rozpadu guza, hipokalcemia[d] |
| Zaburzenia psychiczne | |
| Często | stan splątania |
| Niezbyt często | zmiany stanu umysłowego, depresja, zmniejszenie libido |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Często | |
| Niezbyt często | zespół Guillain-Barré[b,c], zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne), autoimmunologiczna neuropatia ośrodkowa (zapalenie mózgu)[d], omdlenie, neuropatia nerwów czaszkowych, obrzęk mózgu, neuropatia obwodowa, ataksja, drżenie, mioklonie, dyzartria |
| Rzadko | miastenia[d] |
| Zaburzenia oka | |
| Często | niewyraźne widzenie, ból oka |
| Niezbyt często | zapalenie błony naczyniowej oka[c], krwawienie do ciała szklistego, zapalenie tęczówki[c], obrzęk oka[d], zapalenie powiek[d], zmniejszenie ostrości widzenia, uczucie obecności ciała obcego w oczach, zapalenie spojówek |
| Nieznana | zespół Vogta-Koyanagi-Harady[e] |
| Zaburzenia serca | |
| Niezbyt często | arytmia, migotanie przedsionków |
| Zaburzenia naczyniowe | |
| Często | zmniejszenie ciśnienia, uderzenie gorąca |
| Niezbyt często | zapalenie naczyń, angiopatia[b], niedokrwienie obwodowe, hipotonia ortostatyczna |
| Rzadko | zapalenie tętnicy skroniowej[d] |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | |
| Często | duszność, kaszel |
| Niezbyt często | niewydolność oddechowa, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS)[b], nacieki w płucach, obrzęk płuc, zapalenie płuc, alergiczny nieżyt nosa |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| Bardzo często | biegunka[c], wymioty, nudności |
| Często | krwawienie z układu pokarmowego, zapalenie jelit[b,c], zaparcie, refluks żołądkowo-przełykowy, ból brzucha, zapalenie błon śluzowych[d] |
| Niezbyt często | perforacja przewodu pokarmowego[b,c], perforacja jelita grubego[b,c], perforacja jelit[b,c], zapalenie otrzewnej[b], zapalenie żołądka i jelit, zapalenie uchyłków, zapalenie trzustki, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, wrzód żołądka, wrzód jelita grubego, zapalenie przełyku, niedrożność[d] |
| Rzadko | zapalenie odbytu[d] |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | |
| Często | nieprawidłowa czynność wątroby |
| Niezbyt często | niewydolność wątroby[b,c], zapalenie wątroby, powiększenie wątroby, żółtaczka |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | |

| | |
|---|---|
| Bardzo często | wysypka[c], świąd[c] |
| Często | zapalenie skóry, rumień, bielactwo, pokrzywka, wyprysk[d], łysienie, nocne poty, suchość skóry |
| Niezbyt często | toksyczna nekroliza naskórka[b,c], leukoklastyczne zapalenie naczyń, łuszczenie skóry, zmiany koloru włosów[d] |
| Rzadko | rumień wielopostaciowyd, łuszczycad, polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS*)[d] |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | |
| Często | ból stawów, ból mięśni, bole mięśniowo-szkieletowe, kurcze mięśniowe |
| Niezbyt często | polimialgia reumatyczna, zapalenie mięśni[d], zapalenie stawów, osłabienie mięśni[d] |
| Rzadko | zapalenie wielomięśniowe[d] |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | |
| Niezbyt często | niewydolność nerek[b], kłębuszkowe zapalenie nerek[c], autoimmunologiczne zapalenie nerek[d], kwasica kanalikowa, krwiomocz[d] |
| Rzadko | białkomocz[d] |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | |
| Niezbyt często | brak miesiączki |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | |
| Bardzo często | zmęczenie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, gorączka |
| Często | dreszcze, astenia, obrzęki, ból, objawy grypopodobne[d] |
| Niezbyt często | niewydolność wielonarządowa[b,c], zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej[d], reakcja związana z podaniem wlewu |
| Badania diagnostyczne | |
| Często | zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej[c], zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej[c], zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi[d], zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zmniejszenie masy ciała |
| Niezbyt często | zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy[d], zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę we krwi (TSH), zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi, zmniejszenie stężenia kortykotropiny we krwi, zwiększenie aktywności lipazy[c], zwiększenie aktywności amylazy we krwi[c], dodatni wynik oznaczenia przeciwciał przeciwjądrowych[d], zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi |
| Rzadko | zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) we krwi[d], zmniejszenie stężenia tyroksyny[d], nieprawidłowe stężenie prolaktyny we krwi[d] |

a Częstości ustalono na podstawie danych zebranych w 9 badaniach klinicznych ipilimumabu stosowanego w dawce 3 mg/kg mc. w leczeniu czerniaka.

b W tym zgon

c Dodatkowe informacje o tych potencjalnie zapalnych działaniach niepożądanych znajdują się w punkcie "Opis wybranych działań niepożądanych" oraz w punkcie 4.4. Dane prezentowane w tych punktach zasadniczo odzwierciedlają doświadczenie z badania 3. fazy MDX010-20.

d Dane spoza 9 zakończonych badań klinicznych dotyczących czerniaka włączono do oceny częstości.

e Zdarzenia po wprowadzeniu do obrotu.

### 4.3.5.7 Kompetencje personelu

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

## 4.3.6 Durwalumab

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące durwalumabu. Dane dotyczące analizowanej technologii opcjonalnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu

Leczniczego. W Tab. 46 podsumowano charakterystykę durwalumabu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Leku Imfinzi®].

**Tab. 46. Charakterystyka komparatorów — durwalumab.**

| | |
|---|---|
| **Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN** | Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, kod GTIN: 05000456031493<br>Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.a 2,4 ml, kod GTIN: 05000456031486 |
| **Kod ATC** | L01XC28 |
| **Substancja czynna** | Durwalumab |
| **Wskazanie** | Produkt leczniczy IMFINZI w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na ≥ 1% komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny. |
| **Dawkowanie** | Zalecana dawka produktu leczniczego IMFINZI wynosi 10 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylnej przez 60 minut co 2 tygodnie, do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy. |
| **Droga podania** | Dożylnie |
| **Mechanizm działania na podstawie ChPL** | Ekspresja białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) to adaptacyjna odpowiedź immunologiczna, która pomaga nowotworowi uniknąć wykrycia i eliminacji przez układ immunologiczny. Ekspresja PD-L1 może być indukowana przez sygnały zapalne (np. interferon gamma) i może ulegać ekspresji zarówno na komórkach nowotworowych, jak i komórkach układu immunologicznego związanych z nowotworem w mikrośrodowisku guza. PD-L1 blokuje działanie limfocytów T i ich aktywację poprzez interakcję z PD-1 i CD80 (B7.1). Wiążąc się ze swoimi receptorami, PD-L1 redukuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację i wytwarzanie cytokin.<br>Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T. |

*Źródło: ChPL Leku Imfinzi*

### 4.3.6.1 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy IMFINZI w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na ≥ 1% komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.

## 4.3.6.2 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu przeciwnowotworowym.

Badanie na obecność PD-L1 u pacjentów z miejscowo zaawansowanym NDRP Pacjenci z miejscowo zaawansowanym NDRP powinni być kwalifikowani do leczenia na podstawie ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych potwierdzonej testem walidowanym.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego IMFINZI wynosi 10 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylnej przez 60 minut co 2 tygodnie, do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy.

Zaleca się kontynuowanie leczenia u klinicznie stabilnych pacjentów z podejrzeniem progresji do czasu potwierdzenia progresji choroby.

Nie zaleca się zwiększania lub zmniejszania dawki. Może zajść konieczność wstrzymania podawania leku lub zakończenia leczenia w zależności od indywidualnie określanego bezpieczeństwa stosowania i tolerancji.

Sposób podawania

Produkt leczniczy IMFINZI jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Produkt leczniczy należy podawać w postaci roztworu do infuzji dożylnej przez 60 minut.

*Przygotowanie roztworu*

Produkt leczniczy IMFINZI jest dostarczany w fiolce do jednorazowego użycia i nie zawiera żadnych substancji konserwujących; należy zachować zasady aseptyki.

- Należy starannie obejrzeć produkt, czy nie zawiera on nierozpuszczonych cząsteczek i czy nie jest przebarwiony. Produkt leczniczy IMFINZI ma postać roztworu przejrzystego do opalizującego, bezbarwnego do jasno żółtego. Należy wyrzucić fiolkę, jeżeli roztwór jest mętny, przebarwiony lub zawiera widoczne cząsteczki. Nie wstrząsać fiolką.
- Należy pobrać wymaganą ilość produktu leczniczego IMFINZI z fiolki (fiolek) i wstrzyknąć do worka infuzyjnego zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztwór glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%). Wymieszać rozcieńczony roztwór delikatnie odwracając worek. Ostateczne stężenie rozcieńczonego roztworu powinno wynosić pomiędzy 1 mg/ml i 15 mg/ml. Nie zamrażać i nie wstrząsać roztworem.
- Należy usunąć każdą niewykorzystaną ilość produktu, która została w fiolce.

*Podawanie*

- Roztwór do infuzji należy podawać dożylnie przez 60 minut przez linię infuzyjną z jałowymi wbudowanymi filtrami o niskim stopniu wiązania białka o średnicy 0,2 lub 0,22 mikrometra.
- Nie podawać innych produktów leczniczych przez tę samą linię infuzyjną.

### 4.3.6.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.

Kod ATC: L01XC28.

Mechanizm działania

Ekspresja białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) to adaptacyjna odpowiedź immunologiczna, która pomaga nowotworowi uniknąć wykrycia i eliminacji przez układ immunologiczny. Ekspresja PD-L1 może być indukowana przez sygnały zapalne (np. interferon gamma) i może ulegać ekspresji zarówno na komórkach nowotworowych, jak i komórkach układu immunologicznego związanych z nowotworem w mikrośrodowisku guza. PD-L1 blokuje działanie limfocytów T i ich aktywację poprzez interakcję z PD-1 i CD80 (B7.1). Wiążąc się ze swoimi receptorami, PD-L1 redukuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację i wytwarzanie cytokin.

Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T.

### 4.3.6.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (substancje czynne) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### 4.3.6.5 Przedawkowanie

Nie ma informacji o przedawkowaniu durwalumabu. W przypadku przedawkowania, pacjentów należy ściśle monitorować w kierunku podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych oraz natychmiast wdrożyć właściwe leczenie objawowe.

### 4.3.6.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo produktu IMFINZI (10 mg/kg) było oceniane w badaniu klinicznym PACIFIC (n = 475) u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP, którzy ukończyli leczenie z zastosowaniem co najmniej 2 cykli chemioterapii podawanej jednoczasowo z radioterapią w czasie od 1 do 42 dni przed rozpoczęciem badania klinicznego. W tej populacji pacjentów najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były kaszel (40,2% vs. 30,3% w grupie placebo), infekcje górnych dróg oddechowych (26,1% vs. 11,5% w grupie placebo) oraz wysypka (21,7% vs. 12,0% w grupie placebo). Najczęściej występującym działaniem niepożądanym o nasileniu Stopnia 3-4 było zapalenie płuc (6,5% vs. 5,6% w grupie placebo). Łączna częstość występowania działań niepożądanych o nasileniu Stopnia 3 lub 4 wynosiła 12,8% w grupie leczonych lekiem IMFINZI vs. 9,8% w grupie placebo.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniżej przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP uczestniczących w badaniu PACIFIC, na podstawie częstości występowania danego typu działania niepożądanego bez względu na przyczynę ustaloną przez badacza. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji organów i narządów MedDRA. W każdej klasie organów i narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie z malejącą częstością występowania. Kategoria częstości odpowiadająca każdemu działaniu niepożądanemu jest zdefiniowana jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości, działania niepożądane uszeregowano według zmniejszającego się stopnia ciężkości.

**Tab. 47. Działania niepożądane występujące u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP, leczonych produktem leczniczym IMFINZI w dawce 10 mg/kg mc.**

| | Każdego stopnia (%) | | Stopień 3-4 (%) |
|---|---|---|---|
| **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze** | | | |
| Zakażenia górnych dróg oddechowych[a] | Bardzo często | 26,1 | 0,4 |
| Zapalenie płuc[b,c] | Bardzo często | 17,1 | 6,5 |
| Zakażenia pochodzenia zębowego i zakażenia tkanki miękkiej w jamie ustnej[d] | Często | 3,6 | 0 |
| Kandydoza jamy ustnej | Często | 3,2 | 0 |
| Grypa | Często | 2,5 | 0 |
| **Zaburzenia endokrynologiczne** | | | |
| Niedoczynność tarczycy[e] | Bardzo często | 11,6 | 0,2 |
| Nadczynność tarczycy[f] | Często | 8,2 | 0 |
| Niedoczynność kory nadnerczy | Niezbyt często | 0,2 | 0 |
| Cukrzyca typu 1 | Niezbyt często | 0,2 | 0,2 |
| Niedoczynność przysadki/zapalenie przysadki | Rzadko[g] | < 0,1 | < 0,1 |
| Moczówka prosta | Rzadko[g] | < 0,1 | < 0,1 |
| **Zaburzenia serca** | | | |
| Zapalenie mięśnia sercowego | Rzadkog | < 0,1 | < 0,1 |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | | | |
| Kaszel/kaszel mokry[h] | Bardzo często | 40,2 | 0,6 |
| Zapalenie płuc[b] | Bardzo często | 12,6 | 1,7 |
| Dysfonia | Często | 3,8 | 0 |
| Śródmiąższowa choroba płuc | Niezbyt często | 0,6 | 0 |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | | | |
| Biegunka | Bardzo często | 18,3 | 0,6 |
| Ból brzucha[i] | Bardzo często | 10,1 | 10,1 |
| Zapalenie jelita grubego[j] | Często | 1,1 | 0,2 |
| **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** | | | |

| | Każdego stopnia (%) | | Stopień 3-4 (%) |
|---|---|---|---|
| Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej lub zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej[k] | Często | 6,1 | 1,9 |
| Zapalenie wątroby[c,l] | Niezbyt często | 0,6 | 0 |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | | | |
| Wysypka[m] | Bardzo często | 21,7 | 0,6 |
| Świąd[n] | Bardzo często | 12,4 | 0 |
| Zapalenie skóry | Często | 1,5 | 0 |
| Nocne poty | Często | 2,3 | 0 |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** | | | |
| Ból mięśni | Często | 8,0 | 0,2 |
| Zapalenie mięśni | Niezbyt często | 0,4 | 0 |
| Zapalenie wielomięśniowe[c] | Rzadko[g] | < 0,1 | < 0,1 |
| **Zaburzenia nerek i dróg moczowych** | | | |
| Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi | Często | 4,6 | 0,2 |
| Dyzuria | Często | 2,3 | 0 |
| Zapalenie nerek[o] | Niezbyt często | 0,4 | 0 |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | | | |
| Gorączka | Bardzo często | 14,7 | 0,2 |
| Obrzęk tkanek obwodowych | Często | 7,8 | 0 |
| **Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach** | | | |
| Reakcja związana z infuzją[p] | Często | 1,9 | 0 |

a obejmuje zapalenie krtani, zapalenie nosa i gardła, ropień okołomigdałkowy, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zapalenie tchawicy i oskrzeli oraz zakażenie górnych dróg oddechowych

b obejmuje zakażenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez Pneumocystis jirovecii, zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez adenowirus, zapalenie płuc wywołane przez bakterie, zapalenie płuc wywołane przez wirus cytomegalii, zapalenie płuc wywołane przez Haemophilus, zapalenie płuc wywołane przez Klebsiella pneumoniae, martwicze zapalenie płuc, pneumokokowe zapalenie płuc i paciorkowcowe zapalenie płuc

c przypadki śmiertelne zapalenia tkanki płucnej oraz przypadki śmiertelne zapalenia płuc były zgłaszane z podobną częstością w grupie pacjentów leczonych produktem IMFINZI oraz w grupie przyjmujących placebo w badaniu klinicznym PACIFIC; przypadki skutkującego zgonem zapalenia wątroby oraz skutkującego zgonem zapalenia wielomięśniowego były zgłaszane w innych badaniach klinicznych

d obejmuje zapalenie dziąseł, zakażenie jamy ustnej, zapalenie przyzębia, zapalenie miazgi, ropień zęba i zakażenie zęba

e obejmuje autoimmunologiczną niedoczynność tarczycy i niedoczynność tarczycy

f obejmuje nadczynność tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zapalenie tarczycy, podostre zapalenie tarczycy i chorobę Gravesa-Basedowa

g częstość jest oparta na zdarzeniach nie obserwowanych w badaniu klinicznym PACIFIC, lecz obserwowanych w innych badaniach klinicznych (n = 1889)

h obejmuje kaszel i kaszel mokry

i obejmuje ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu i ból w boku

j obejmuje zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, zapalenie jelita grubego i cienkiego oraz zapalenie odbytnicy

k obejmuje zwiększoną aktywność aminotransferazy alaninowej lub zwiększoną aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych i zwiększoną aktywność transaminaz

l obejmuje zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątroby, ostre zapalenie wątroby i hepatotoksyczność

m obejmuje wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamkową, wysypkę plamkowo-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą, wysypkę krostkową, rumień, egzemę i wysypkę

n obejmuje świąd uogólniony i świąd

o obejmuje autoimmunologiczne zapalenie nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zapalenie nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek i błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek

p obejmuje reakcje związane z infuzją i pokrzywkę, która rozpoczyna się w dniu podania leku lub 1 dzień po podaniu leku.

## Immunogenność

Spośród 1570 pacjentów leczonych produktem leczniczym IMFINZI w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, u których można było przeprowadzić ocenę obecności przeciwciał przeciwlekowych (ADA), u 2,9% (45/1570) pacjentów uzyskano wynik pozytywny dla ADA związanych z leczeniem.

Przeciwciała neutralizujące (nAb) przeciwko durwalumabowi wykryto u 0,5% (8/1570) pacjentów.

Obecność ADA nie miała znamiennego klinicznie wpływu na bezpieczeństwo stosowania. Liczba pacjentów umożliwiająca ocenę wpływu ADA na skuteczność jest niewystarczająca. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów z obecnością ADA należy spodziewać się nieznacznie mniejszej ekspozycji na lek, jednak ekspozycja farmakokinetyczna zostaje zmniejszona o mniej niż 30% w porównaniu z typowym pacjentem i nie jest uważana za klinicznie istotną.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zgłaszano ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania leku pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) a młodszymi pacjentami. Dane pochodzące od pacjentów z NDRP w wieku 75 lat lub starszych są ograniczone.

### 4.3.6.7 Kompetencje personelu

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

## 4.3.7 Tremelimumab

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące tremelimumabu. Dane dotyczące analizowanej technologii opcjonalnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 48 podsumowano charakterystykę tremelimumabu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Leku Imjudo®].

**Tab. 48. Charakterystyka komparatorów — tremelimumab.**

| | |
|---|---|
| **Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN** | Imjudo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 1,25 ml, kod GTIN: 05000456037105 |
| **Kod ATC** | L01FX20 |
| **Substancja czynna** | Tremelimumab |
| **Wskazanie** | Produkt leczniczy IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (ang. *hepatocellular cancer*, HCC).<br>Produkt leczniczy IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszej linii u dorosłych z ougólnionym niedrobnokomórkowym |

| | |
|---|---|
| | rakiem płuc (NDRP), przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacji w genie ALK. |
| **Dawkowanie** | <u>Ougólniony NDRP</u><br>Podczas chemioterapii z zastosowaniem soli platyny:<br>75 mg[b] w skojarzeniu z durwalumabem 1500 mg[c] i chemioterapią na bazie platyny[d] co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle (12 tygodni).<br>Chemioterapia po zastosowaniu soli platyny:<br>Durwalumab 1500 mg[d] co 4 tygodnie i leczenie pemetreksedem[d,e] w zależności od rozpoznania histopatologicznego, co 4 tygodnie.<br>Piątą dawkę 75 mg[f,g] IMJUDO należy podać w 16. tygodniu wraz z 6. dawką durwalumabu.<br>Czas trwania leczenia: maksymalnie 5 dawek. Pacjenci mogą otrzymać mniej niż pięć dawek produktu IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 1500 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, jeśli dojdzie do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. |
| **Droga podania** | Dożylnie |
| **Mechanizm działania na podstawie ChPL** | Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (ang. cytotoxic T lymphocyte-associated antigen, CTLA-4) ulega ekspresji głównie na powierzchni limfocytów T. Interakcja CTLA-4 ze swoimi ligandami, CD80 i CD86, ogranicza aktywację limfocytów T efektorowych, przy udziale wielu potencjalnych mechanizmów, ale głównie poprzez ograniczenie sygnalizacji kostymulującej za pośrednictwem CD28.<br>Tremelimumab jest wybiórczym, w pełni ludzkim przeciwciałem klasy IgG2, które blokuje interakcję CTLA-4 z CD80 i CD86, tym samym zwiększając aktywację i proliferację limfocytów T, co skutkuje zwiększoną różnorodnością limfocytów T i nasileniem działania przeciwnowotworowego.<br>Skojarzenie tremelimumabu, inhibitora CTLA-4 z durwalumabem, inhibitorem PD-L1 powoduje wzmocnienie odpowiedzi przeciwnowotworowej w niedrobnokomórkowym raku płuca w stadium rozsiewu i raku wątrobowokomórkowym. |

b W przypadku produktu IMJUDO pacjenci z uogólnionym NDRP o masie ciała wynoszącej 34 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę ustalaną w zależności od masy ciała, odpowiadającą dawce 1 mg/kg mc. produktu IMJUDO aż do czasu, gdy ich masa ciała przekroczy 34 kg. W przypadku durwalumabu pacjenci o masie ciała 30 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 20 mg/kg mc. durwalumabu do czasu, gdy ich masa ciała wyniesie powyżej 30 kg.

c Gdy produkt IMJUDO jest podawany w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) durwalumabu, aby uzyskać informacje o dawkowaniu.

d Gdy produkt IMJUDO jest podawany w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, należy zapoznać się z ChPL nab-paklitakselu, gemcytabiny, pemetreksedu i karboplatyny lub cisplatyny, aby uzyskać informacje o dawkowaniu.

e Rozważyć podanie dawki podtrzymującej pemetreksedu pacjentom z rakiem niepłaskonabłonkowym, którzy byli leczeni pemetreksedem i karboplatyną/cisplatyną w fazie chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

f W przypadku opóźnienia (opóźnień) podania dawki, piątą dawkę produktu IMJUDO można podać później niż w tygodniu 16., wraz z durwalumabem.

g Jeśli pacjenci otrzymają mniej niż 4 cykle chemioterapii opartej na pochodnych platyny, pozostałe cykle leczenia produktem IMJUDO (do łącznej liczby 5) wraz z durwalumabem należy podać podczas kontynuacji leczenia po zakończeniu chemioterapii pochodnymi platyny.

*Źródło: ChPL Leku Imjudo*

### 4.3.7.1 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym (ang. *hepatocellular cancer*, HCC).

Produkt leczniczy IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszej linii u dorosłych z ougólnionym nie drobnokomórkowym rakiem płuc (NDRP), przy jednoczesnym braku mutacji w genie warunkującym wrażliwość na leczenie z wykorzystaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR lub mutacji w genie ALK.

### 4.3.7.2 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu raka.

Dawkowanie

Zalecaną dawkę produktu leczniczego IMJUDO przedstawiono w Tab. 49. Produkt leczniczy IMJUDO podaje się we wlewie dożylnym, trwającym 1 godzinę.

**Tab. 49. Zalecana dawka produktu leczniczego IMJUDO.**

| Wskazanie | Zalecana dawka produktu leczniczego IMJUDO | Czas trwania leczenia |
|---|---|---|
| Zaawansowany lub nieoperacyjny HCC | Produkt leczniczy IMJUDO w dawce 300 mga jako pojedyncza dawka podawana w skojarzeniu z durwalumabem 1500 mg[a] w 1. dniu / 1. cyklu, a następnie monoterapia durwalumabem co 4 tygodnie. | Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. |
| Ougólniony NDRP | Podczas chemioterapii z zastosowaniem soli platyny: 75 mgb w skojarzeniu z durwalumabem 1500 mg[c] i chemioterapią na bazie platyny[d] co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle (12 tygodni).<br>Chemioterapia po zastosowaniu soli platyny: Durwalumab 1500 mg[d] co 4 tygodnie i leczenie pemetreksedem[d,e] w zależności od rozpoznania histopatologicznego, co 4 tygodnie.<br>Piątą dawkę 75 mg[f,g] IMJUDO należy podać w 16. tygodniu wraz z 6. dawką durwalumabu. | Maksymalnie 5 dawek. Pacjenci mogą otrzymać mniej niż pięć dawek produktu IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem w dawce 1500 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, jeśli dojdzie do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. |

a W przypadku produktu IMJUDO pacjenci z HCC o masie ciała 40 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 4 mg/kg mc. produktu leczniczego IMJUDO do czasu, gdy ich masa ciała wyniesie powyżej 40 kg. W przypadku durwalumabu pacjenci o masie ciała 30 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 20 mg/kg mc. durwalumabu do czasu, gdy ich masa ciała wyniesie powyżej 30 kg.

b W przypadku produktu IMJUDO pacjenci z uogólnionym NDRP o masie ciała wynoszącej 34 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę ustalaną w zależności od masy ciała, odpowiadającą dawce 1 mg/kg mc. Produktu IMJUDO aż do czasu, gdy ich masa ciała przekroczy 34 kg. W przypadku durwalumabu pacjenci o masie ciała 30 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 20 mg/kg mc. durwalumabu do czasu, gdy ich masa ciała wyniesie powyżej 30 kg.

c Gdy produkt IMJUDO jest podawany w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) durwalumabu, aby uzyskać informacje o dawkowaniu.

d Gdy produkt IMJUDO jest podawany w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, należy zapoznać się z ChPL nab-paklitakselu, gemcytabiny, pemetreksedu i karboplatyny lub cisplatyny, aby uzyskać informacje o dawkowaniu.

e Rozważyć podanie dawki podtrzymującej pemetreksedu pacjentom z rakiem niepłaskonabłonkowym, którzy byli leczeni pemetreksedem i karboplatyną/cisplatyną w fazie chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

f W przypadku opóźnienia (opóźnień) podania dawki, piątą dawkę produktu IMJUDO można podać później niż w tygodniu 16., wraz z durwalumabem.

g Jeśli pacjenci otrzymają mniej niż 4 cykle chemioterapii opartej na pochodnych platyny, pozostałe cykle leczenia produktem IMJUDO (do łącznej liczby 5) wraz z durwalumabem należy podać podczas kontynuacji leczenia po zakończeniu chemioterapii pochodnymi platyny.

Nie zaleca się zwiększania lub zmniejszania dawki w trakcie leczenia produktem leczniczym IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem. Może zajść konieczność wstrzymania lub zakończenia podawania leku, w zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji.

## 4.3.7.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami.

Kod ATC: L01FX20

Mechanizm działania

Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (ang. cytotoxic T lymphocyte-associated antigen, CTLA-4) ulega ekspresji głównie na powierzchni limfocytów T. Interakcja CTLA-4 ze swoimi ligandami, CD80 i CD86, ogranicza aktywację limfocytów T efektorowych, przy udziale wielu potencjalnych mechanizmów, ale głównie poprzez ograniczenie sygnalizacji kostymulującej za pośrednictwem CD28.

Tremelimumab jest wybiórczym, w pełni ludzkim przeciwciałem klasy IgG2, które blokuje interakcję CTLA-4 z CD80 i CD86, tym samym zwiększając aktywację i proliferację limfocytów T, co skutkuje zwiększoną różnorodnością limfocytów T i nasileniem działania przeciwnowotworowego.

Skojarzenie tremelimumabu, inhibitora CTLA-4 z durwalumabem, inhibitorem PD-L1 powoduje wzmocnienie odpowiedzi przeciwnowotworowej w niedrobnokomórkowym raku płuca w stadium rozsiewu i raku wątrobowokomórkowym.

## 4.3.7.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

## 4.3.7.5 Przedawkowanie

Nie ma informacji o przedawkowaniu tremelimumabu. W przypadku przedawkowania należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych oraz niezwłocznie rozpocząć właściwe leczenie objawowe.

## 4.3.7.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

*IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią*

Bezpieczeństwo stosowania tremelimumabu podawanego w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią oceniono na podstawie danych uzyskanych od 330 pacjentów z uogólnionym

NDRP. Najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość (49,7%), nudności (41,5%), neutropenia (41,2%), uczucie zmęczenia (36,1%), zmniejszone łaknienie (28,2%), wysypka (25,8%), małopłytkowość (24,5%), biegunka (21,5%), leukopenia (19,4%), zaparcia (19,1%), wymioty (18,2%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (17,6%), gorączka (16,1%), zakażenia górnych dróg oddechowych (15,5%), zapalenie płuc (14,8%), niedoczynność tarczycy (13,3%), ból stawów (12,4%), kaszel/kaszel z odkrztuszaniem (12,1%) i świąd (10,9%).

Najczęstszymi (> 3%) ciężkimi działaniami niepożądanymi (stopnia ≥ 3. według NCI CTCAE) były: neutropenia (23,9%), niedokrwistość (20,6%), zapalenie płuc (9,4%), małopłytkowość (8,2%), leukopenia (5,5%), uczucie zmęczenia (5,2%), zwiększenie aktywności lipazy (3,9%) i zwiększenie aktywności amylazy (3,6%).

Najczęstszymi (> 2%) ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc (11,5%), niedokrwistość (5,5%), małopłytkowość (3%), zapalenie jelita grubego (2,4%), biegunka (2,4%), gorączka (2,4%) i gorączka neutropeniczna (2,1%).

Stosowanie tremelimumabu zostało zakończone z powodu działań niepożądanych u 4,5% pacjentów.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie płuc (1,2%) oraz zapalenie jelita grubego (0,9%).

Stosowanie tremelimumabu zostało przerwane z powodu działań niepożądanych u 40,6% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były: neutropenia (13,6%), małopłytkowość (5,8%), leukopenia (4,5%), biegunka (3,0%), zapalenie płuc (2,7%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (2,4%), uczucie zmęczenia (2,4%), zwiększenie aktywności lipazy (2,4%), zapalenie jelita grubego (2,1%), zapalenie wątroby (2,1%) i wysypka (2,1%).

O ile nie zaznaczono inaczej, w Tab. 50 wymieniono częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów leczonych tremelimumabem w dawce 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem w zbiorczej grupie 462 pacjentów z HCC oraz produktem IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w badaniu POSEIDON, w którym 330 pacjentów otrzymało tremelimumab. W badaniu POSEIDON mediana ekspozycji pacjentów na tremelimumab wyniosła 20 tygodni.

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W każdej grupie układów i narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania. Kategorie częstości występowania określono według następującej konwencji: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w każdej kategorii częstotliwości wymieniono według zmniejszającego się nasilenia.

**Tab. 50. Działania niepożądane u pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem.**

| | Tremelimumab 75 mg w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny | | | Tremelimumab 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Dowolny stopień nasilenia (%) | | Stopień 3.-4. (%) | Dowolny stopień nasilenia (%) | | Stopień 3.-4. (%) |
| Neuropatia obwodowa[d,m] | Często | 6,4 | 0 | | | |
| Zapalenie mózgu[n] | Niezbyt często | 0,6 | 0,6 | Rzadko[l] | <0,1 | 0 |
| Miastenia | Rzadko[o] | <0,1 | <0,1 | Niezbyt często | 0,4 | 0 |
| Zespół Guillaina-Barrègo | Rzadko[p] | <0,1 | 0 | Rzadkop | <0,1 | 0 |
| Zapalenie opon mózgowordzeniowych | Rzadko[o] | 0,1 | 0 | Niezbyt często | 0,2 | 0,2 |
| **Zaburzenia serca** | | | | | | |
| Zapalenie mięśnia sercowego[q] | Niezbyt często | 0,3 | 0 | Niezbyt często | 0,4 | 0 |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | | | | | | |
| Kaszel/kaszel z odkrztuszaniem | Bardzo często | 12,1 | 0 | Bardzo często | 10,8 | 0,2 |
| Zapalenie płuc[r] | Często | 4,2 | 1,2 | Często | 2,4 | 0,2 |
| Dysfonia | Często | 2,4 | 0 | Niezbyt często | 0,9 | 0 |
| Śródmiąższowa choroba płuc | Niezbyt często | 0,6 | 0 | Niezbyt często | 0,2 | 0 |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | | | | | | |
| Nudności[d] | Bardzo często | 41,5 | 1,8 | | | |
| Biegunka | Bardzo często | 21,5 | 1,5 | Bardzo często | 25,3 | 3,9 |
| Zaparcia[d] | Bardzo często | 19,1 | 0 | | | |
| Wymioty[d] | Bardzo często | 18,2 | 1,2 | | | |
| Zapalenie jamy ustnej[d,s] | Często | 9,7 | 0 | | | |
| Zwiększona aktywność amylazy | Często[o] | 8,5 | 3,6 | Czesto | 8,9 | 4,3 |
| Ból w jamie brzusznej[t] | Często | 7,3 | 0 | Bardzo często | 19,7 | 2,2 |
| Zwiększona aktywność lipazy | Często[o] | 6,4 | 3,9 | Często | 10,0 | 7,1 |
| Zapalenie jelita grubego[u] | Często | 5,5 | 2,1 | Często | 3,5 | 2,6 |
| Zapalenie trzustki[v] | Często | 2,1 | 0,3 | Często | 1,3 | 0,6 |
| Perforacja jelita | Rzadko[p] | <0,1 | <0,1 | Rzadko[p] | <0,1 | <0,1 |
| Perforacja jelita grubego | Niezbyt często[p] | 0,1 | <0,1 | Niezbyt często[p] | 0,1 | <0,1 |
| **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** | | | | | | |
| Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej / zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej[w] | Bardzo często | 17,6 | 2,1 | Bardzo często | 18,0 | 8,9 |
| Zapalenie wątroby[x] | Często | 3,9 | 0,9 | Często | 5,0 | 1,7 |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | | | | | | |
| Łysienie[d] | Bardzo często | 10,0 | 0 | | | |
| Wysypka[y] | Bardzo często | 25,8 | 1,5 | Bardzo często | 32,5 | 3,0 |
| Świąd | Bardzo często | 10,9 | 0 | Bardzo często | 25,5 | 0 |
| Zapalenie skóry[z] | Niezbyt często | 0,6 | 0 | Często | 1,3 | 0 |
| Nocne poty | Niezbyt często | 0,6 | 0 | Często | 1,3 | 0 |
| Pemfigoid | Niezbyt często | 0,3 | 0,3 | Niezbyt często | 0,2 | 0 |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** | | | | | | |
| Ból stawów | Bardzo często | 12,4 | 0,3 | | | |

| | Tremelimumab 75 mg w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny | | | Tremelimumab 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ból mięśni | Często | 4,2 | 0 | Często | 3,5 | 0,2 |
| Zapalenie mięśni | Niezbyt często | 0,3 | 0,3 | Niezbyt często | 0,6 | 0,2 |
| Zapalenie wielomięśniowe | Niezbyt często | 0,3 | 0,3 | Niezbyt często | 0,2 | 0,2 |
| Zapalenie stawów o podłożu immunologicznym | Niezbyt często[o] | 0,2 | 0 | Niezbyt często | 0,6 | 0 |
| **Zaburzenia nerek i dróg moczowych** | | | | | | |
| Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi | Często | 6,4 | 0,3 | Często | 4,5 | 0,4 |
| Dyzuria | Często | 1,5 | 0 | Często | 1,5 | 0 |
| Zapalenie nerek[aa] | Niezbyt często | 0,6 | 0 | Niezbyt często | 0,6 | 0,4 |
| Zapalenie pęcherza moczowego, niezakaźne | Niezbyt często | 0,3 | 0 | Rzadko[l] | <0,1 | 0 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | | | | | |
| Uczucie zmęczenia[d] | Bardzo często | 36,1 | 5,2 | | | |
| Gorączka | Bardzo często | 16,1 | 0 | Bardzo często | 13,9 | 0,2 |
| Obrzęk obwodowy[bb] | Często | 8,5 | 0 | Bardzo często | 10,4 | 0,4 |
| **Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach** | | | | | | |
| Reakcja związana z wlewem[cc] | Często | 3,9 | 0,3 | Często | 1,3 | 0 |

a Obejmuje zapalenie krtani, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zapalenie tchawicy i oskrzeli oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.
b Obejmuje zapalenie płuc wywołane przez pneumocystis jirovecii, zapalenie płuc i bakteryjne zapalenie płuc.
c Obejmuje zapalenie przyzębia, zapalenie miazgi zęba, ropień zęba i zakażenie zęba.
d Działanie niepożądane odnosi się wyłącznie do działań niepożądanych chemioterapii w badaniu Poseidon.
e Obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby neutrocytów obojętnochłonnych.
f Obejmuje zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość.
g Obejmuje leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek.
h Zgłaszane w badaniach poza zbiorem danych dotyczących HCC. Częstość występowania określono na podstawie badania POSEIDON.
i Obejmuje zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi, niedoczynność tarczycy oraz niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym.
j Obejmuje zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi i nadczynność tarczycy.
k Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenie tarczycy i podostre zapalenie tarczycy.
l Zgłaszane w badaniach poza zbiorem danych dotyczących HCC. Częstość występowania określono na podstawie danych zbiorczych dotyczących pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem.
m Obejmuje neuropatię obwodową, parestezje oraz czuciową neuropatię obwodową.
n Obejmuje zapalenie mózgu i autoimmunologiczne zapalenie mózgu.
o Zgłaszane w badaniach, które znalazły się poza zbiorem danych z badania POSEIDON. Częstość występowania określono na podstawie danych zbiorczych dotyczących pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem.
p Zgłaszane w badaniach, które znalazły się poza zbiorem danych z badania POSEIDON i poza zbiorem danych dotyczących HCC. Częstość występowania określono na podstawie danych zbiorczych dotyczących pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem.
q Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego.
r Obejmuje zapalenie pęcherzyków płucnych o podłożu immunologicznym i zapalenie pęcherzyków płucnych.
s Obejmuje zapalenie błony śluzowej i zapalenie jamy ustnej.
t Obejmuje ból w jamie brzusznej, ból w dolnej części brzucha, ból w nadbrzuszu i ból w boku.
u Obejmuje zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita cienkiego oraz zapalenie jelita cienkiego i grubego.
v Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie trzustki, zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki.
w Obejmuje zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej, zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zwiększenie aktywności transaminaz.
x Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, hepatotoksyczność, ostre zapalenie wątroby i zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym.

| | Tremelimumab 75 mg w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny | Tremelimumab 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem |
|---|---|---|

y Obejmuje wyprysk, rumień, wysypkę, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą i wysypkę krostkową.
z Obejmuje zapalenie skóry i zapalenie skóry o podłożu immunologicznym.
aa Obejmuje autoimmunologiczne zapalenie nerek i zapalenie nerek o podłożu immunologicznym.
bb Obejmuje obrzęk obwodowy i opuchliznę obwodową.
cc Obejmuje reakcje związane z wlewem i pokrzywkę.

*Pacjenci w podeszłym wieku*

Dane dotyczące pacjentów z HCC w wieku 75 lat i starszych są ograniczone.

W badaniu POSEIDON z udziałem pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny zgłaszano pewne różnice w bezpieczeństwie stosowania pomiędzy osobami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) a młodszymi pacjentami. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, pochodzące od pacjentów w wieku 75 lat lub starszych ograniczają się do łącznej liczby 74 pacjentów. Odnotowano większą częstość występowania ciężkich działań niepożądanych i przypadków zakończenia dowolnego leczenia badanego z powodu działań niepożądanych u 35 pacjentów w wieku 75 lat lub starszych leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią oparta na pochodnych platyny (odpowiednio 45,7% i 28,6%) w porównaniu z 39 pacjentami w wieku 75 lat lub starszymi, którzy otrzymywali wyłącznie chemioterapię opartą na pochodnych platyny (odpowiednio 35,9% i 20,5%).

### 4.3.7.7 Kompetencje personelu

Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu raka.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

## 4.3.8 Cemiplimab

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cemiplimabu. Dane dotyczące analizowanej technologii opcjonalnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 51 podsumowano charakterystykę cemiplimabu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Leku Libtayo®].

**Tab. 51. Charakterystyka komparatorów — cemiplimab.**

| | |
|---|---|
| **Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN** | Libtayo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg, 1 fiol., kod GTIN: 05909991408329 |
| **Kod ATC** | L01FF06 |
| **Substancja czynna** | Cemiplimab |
| **Wskazanie** | Rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry |

| | |
|---|---|
| | Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym (płaskonabłonkowym) skóry (ang. metastatic cutaneous squamous cell carcinoma, mCSCC lub locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma, laCSCC), którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.<br>Rak podstawnokomórkowy skóry<br>Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym skóry (ang. locally advanced basal cell carcinoma, laBCC lub metastatic basal cel carcinoma, mBCC), u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku Hedgehog (ang. *hedgehog pathway inhibitor*, HHI).<br>Niedrobnokomórkowy rak płuca<br>Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 na ≥50% komórek guza, bez aberracji genów EGFR, ALK i ROS1, u których występuje:<br>• miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub<br>• przerzutowy NDRP.<br>Produkt leczniczy LIBTAYO w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu NDRP z ekspresją PDL1<br>na ≥1% komórek guza, bez aberracji genów EGFR, ALK i ROS1, u których występuje:<br>• miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub<br>• przerzutowy NDRP.<br>Rak szyjki macicy<br>Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny. |
| **Dawkowanie** | Zalecana dawka<br>Zalecana dawka cemiplimabu to 350 mg co 3 tygodnie (Q3W), podawana we wlewie dożylnym przez 30 minut.<br>Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. |
| **Droga podania** | Dożylnie |

| | |
|---|---|
| **Mechanizm działania na podstawie ChPL** | Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym w pełni ludzką immunoglobuliną klasy G4 (IgG4), wiążącym się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokującym jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Połączenie PD-1 z jego ligandami PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji w komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworowych i (lub) w innych komórkach w mikrośrodowisku nowotworu, prowadzi do zahamowania funkcji limfocytów T, takich jak proliferacja, wydzielanie cytokin i działanie cytotoksyczne. Cemiplimab nasila odpowiedzi ze strony limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie wiązania się PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2. |

*Źródło: ChPL Leku Libtayo*

### 4.3.8.1 Zarejestrowanie wskazania

Rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry

Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym (płaskonabłonkowym) skóry (ang. metastatic cutaneous squamous cell carcinoma, mCSCC lub locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma, laCSCC), którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.

Rak podstawnokomórkowy skóry

Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem lub z przerzutowym rakiem podstawnokomórkowym skóry (ang. locally advanced basal cell carcinoma, laBCC lub metastatic basal cell carcinoma, mBCC), u których stwierdzono progresję choroby lub którzy wykazują nietolerancję na inhibitor szlaku Hedgehog (ang. hedgehog pathway inhibitor, HHI).

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z ekspresją PD-L1 na ≥50% komórek guza, bez aberracji genów EGFR, ALK i ROS1, u których występuje:

- miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub
- przerzutowy NDRP.

Produkt leczniczy LIBTAYO w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu NDRP z ekspresją PDL1 na ≥1% komórek guza, bez aberracji genów EGFR, ALK i ROS1, u których występuje:

- miejscowo zaawansowany NDRP i którzy nie kwalifikują się do radykalnej chemioradioterapii lub
- przerzutowy NDRP.

Rak szyjki macicy

Produkt leczniczy LIBTAYO w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy i progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii opartej na związkach platyny.

## 4.3.8.2 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu nowotworów złośliwych.

Zalecana dawka

Zalecana dawka cemiplimabu to 350 mg co 3 tygodnie (Q3W), podawana we wlewie dożylnym przez 30 minut.

Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Modyfikacje dawkowania

Nie jest zalecana redukcja dawki. Może być konieczne opóźnienie podania dawki lub odstawienie produktu leczniczego LIBTAYO, w zależności od bezpieczeństwa i tolerancji leczenia w indywidualnych przypadkach. Zalecane modyfikacje w celu poradzenia sobie z działaniami niepożądanymi przedstawiono w Tab. 52.

Szczegółowe zasady postępowania w przypadku działań niepożądanych o podłożu immunologicznym opisano w Tab. 52.

**Tab. 52. Zalecane modyfikacje leczenia**

| Działanie niepożądane | Nasilenie[b] | Modyfikacja dawkowania | Dodatkowa interwencja |
|---|---|---|---|
| **Działania niepożądane o podłożu immunologicznym** | | | |
| Nieinfekcyjne zapalenie płuc | Stopnia 2. | Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO | Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki |
| | | Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do zmniejszenia się objawów nieinfekcyjnego zapalenia płuc i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 ich nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku | |
| | Stopnia 3. lub 4. Lub nawrotowe stopnia 2. | Trwałe odstawienie produktu leczniczego | Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 2 do 4 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki |
| Zapalenie okrężnicy | Stopnia 2. lub 3. | Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO | Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki |
| | | Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do zmniejszenia się objawów zapalenia okrężnicy lub biegunki i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 ich nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku | |

| Działanie niepożądane | Nasilenie[b] | Modyfikacja dawkowania | Dodatkowa interwencja |
|---|---|---|---|
| | Stopnia 4. Lub nawrotowe stopnia 3. | Trwałe odstawienie produktu leczniczego | Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki |
| Zapalenie wątroby | Stopnia 2. Ze zwiększeniem AspAT lub AlAT >3 i ≤5×GGN Lub bilirubina całkowita >1,5 i ≤3×GGN | Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO | Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki |
| | | Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do zmniejszenia się nasilenia zapalenia wątroby i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 jego nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku, lub wartości AspAT lub AlAT powrócą do poziomu wyjściowego po zakończeniu stopniowej redukcji dawki kortykosteroidu | |
| | Stopnia ≥3. Ze zwiększeniem AspAT lub AlAT >5×GGN lub bilirubina całkowita >3×GGN | Trwałe odstawienie produktu leczniczego | Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki |
| Niedoczynność tarczycy | Stopnia 3. lub 4. | Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO | Zastosowanie leczenia zastępczego hormonami tarczycy według wskazań klinicznych |
| | | Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy niedoczynności tarczycy do stopnia 0. lub 1., lub jeśli niedoczynność tarczycy zostanie uznana za stabilną klinicznie | |
| Nadczynność tarczycy | Stopnia 3. lub 4. | Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO | Zastosowanie leczenia objawowego |
| | | Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy nadczynności tarczycy do stopnia 0. lub 1., lub jeśli nadczynność tarczycy zostanie uznana za stabilną klinicznie | |
| Zapalenie tarczycy | Stopnia od 3. do 4. | Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO | Zastosowanie leczenia objawowego |
| | | Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy zapalenia tarczycy do stopnia 0. lub 1. lub jeśli zapalenie tarczycy zostanie uznane za stabilne klinicznie | |
| Zapalenie przysadki mózgowej | Stopnia od 2. do 4. | Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO | Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki, a ponadto zastosowanie zastępczego leczenia hormonalnego według wskazań klinicznych |
| | | Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do zmniejszenia się objawów zapalenia przysadki mózgowej i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 ich nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku lub jeśli zapalenie przysadki zostanie uznane za stabilne klinicznie | |

| Działanie niepożądane | Nasilenie[b] | Modyfikacja dawkowania | Dodatkowa interwencja |
|---|---|---|---|
| Niedoczynność nadnerczy | Stopnia od 2. do 4. | Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO | Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki i terapia hormonalna, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi |
| | | Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy niedoczynność nadnerczy i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 jej nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę lub równoważnej dawki innego leku, lub jeśli niedoczynność nadnerczy zostanie uznana za stabilną klinicznie | |
| Cukrzyca typu 1 | Stopnia 3. lub 4. (hiperglikemia) | Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO | Zastosowanie leczenia lekami hipoglikemizującymi według wskazań klinicznych |
| | | Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy cukrzycy do stopnia 0. lub 1. lub jeśli zostanie uznana za stabilną klinicznie | |
| Skórne działania niepożądane | Stopnia 2., jeśli utrzymuje się przez więcej niż jeden tydzień, stopnia 3. Lub podejrzenie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS) lub martwicy toksycznorozpływnej naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN) | Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO | Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki |
| | | Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy reakcji skórnej i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 jej nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku | |
| | Stopnia 4. Lub potwierdzony SJS lub TEN | Trwałe odstawienie produktu leczniczego | Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki |
| Reakcje skórne o podłożu immunologicznym lub inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym, u pacjentów leczonych wcześniej idelalizybem | Stopnia 2. | Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO | Natychmiastowe zastosowanie leczenia, co obejmuje początkowe podanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki |
| | | Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy reakcji skórnej lub innego działania niepożądanego o podłożu immunologicznym i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 ich nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku | |
| | Stopnia 3. lub 4. (z wyłączeniem endokrynopatii) lub nawrotowe stopnia 2. | Trwałe odstawienie produktu leczniczego | Natychmiastowe zastosowanie leczenia, co obejmuje początkowe podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki |
| Zapalenie nerek z zaburzeniami czynności nerek | Podwyższone stężenie kreatyniny stopnia 2. | Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO | Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki |

| Działanie niepożądane | Nasilenie[b] | Modyfikacja dawkowania | Dodatkowa interwencja |
|---|---|---|---|
| | | Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do zmniejszenia objawów zapalenia nerek i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 ich nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku | |
| | Podwyższone stężenie kreatyniny stopnia 3. lub 4. | Trwałe odstawienie produktu leczniczego | Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, a następnie stopniowa redukcja dawki |
| Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym[γ] | Stopnia 2. lub 3. w zależności od rodzaju reakcji | Wstrzymanie podawania produktu leczniczego LIBTAYO | Zastosowanie leczenia objawowego, co obejmuje początkowe podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, a następnie stopniowa redukcja dawki |
| | | Wznowienie podawania produktu leczniczego LIBTAYO, jeśli dojdzie do poprawy działania niepożądanego o podłożu immunologicznym i będzie się utrzymywać stopień 0 lub 1 jego nasilenia po zmniejszeniu dawki kortykosteroidu - prednizonu ≤10 mg/dobę, lub równoważnej dawki innego leku | |
| | - Stopnia 3. w zależności od rodzaju reakcji lub stopnia 4. (z wyjątkiem endokrynopatii)<br>- Toksyczność neurologiczna stopnia 3. lub 4.<br>- Zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie osierdzia stopnia 3. lub 4.<br>- Potwierdzona limfohistiocytoza hemofagocytarna<br>- Nawrotowe działanie niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia 3.<br>- Utrzymujące się działania niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia 2. lub 3., trwające 12 tygodni lub dłużej (z wyjątkiem endokrynopatii)<br>- Brak możliwości zmniejszenia dawki kortykosteroidu - prednizonu do 10 mg lub mniej, lub równoważnej dawki innego leku na dobę w ciągu 12 tygodni | Trwałe odstawienie produktu leczniczego | Początkowo podawanie prednizonu w dawce od 1 do 2 mg/kg mc./dobę lub równoważnej dawki innego leku, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, a następnie stopniowa redukcja dawki |
| **Reakcje związane z wlewem dożylnym[a]** | | | |
| Reakcja związana z wlewem dożylnym | Stopnia 1. lub 2. | Przerwanie wlewu lub zwolnienie tempa jego podawania | Zastosowanie leczenia objawowego |
| | Stopnia 3. lub 4. | Trwałe odstawienie produktu leczniczego | |

| Działanie niepożądane | Nasilenie[b] | Modyfikacja dawkowania | Dodatkowa interwencja |
|---|---|---|---|

¥ obejmujące między innymi następujące działania: paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, zapalenie opon mózgowordzeniowych, zapalenie mięśni, odrzucenie przeszczepu narządów miąższowych, choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna, zapalenie mózgu, miastenia, neuropatia obwodowa, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, małopłytkowość immunologiczna, zapalenie naczyń, bóle stawów, zapalenie stawów, osłabienie mięśni, bóle mięśni, polimialgia reumatyczna, zespół Sjögrena, świąd, zapalenie rogówki, zapalenie błony śluzowej żołądka o podłożu immunologicznym, zapalenie jamy ustnej i limfohistiocytoza hemofagocytarna.

AlAT: aminotransferaza alaninowa; AspAT: aminotransferaza asparaginianowa; GGN: górna granica normy.

b. Toksyczność należy oceniać w stopniach według aktualnej wersji wspólnych kryteriów terminologicznych dotyczących zdarzeń niepożądanych National Cancer Institute (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE).

Karta Ostrzegawcza Pacjenta

Wszyscy lekarze przepisujący produkt leczniczy LIBTAYO powinni znać treść materiałów edukacyjnych i powinni poinformować pacjentów o „Karcie Ostrzegawczej Pacjenta" zawierającej informacje, co robić w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek objawu działań niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcji związanych z wlewem dożylnym. Lekarz ma obowiązek przekazania „Karty Ostrzegawczej Pacjenta" każdemu pacjentowi.

Szczególne grupy pacjentów

*Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego LIBTAYO u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

*Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie jest zalecane dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Ekspozycja na cemiplimab jest zbliżona we wszystkich grupach wiekowych. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania cemiplimabu w monoterapii u pacjentów w wieku ≥75 lat.

*Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest zalecane dostosowanie dawki produktu leczniczego LIBTAYO u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego LIBTAYO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, CLcr od 15 do 29 ml/min.

*Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest zalecane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano stosowania produktu leczniczego LIBTAYO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma wystarczających danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, aby można było opracować zalecenia dotyczące dawkowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy LIBTAYO jest przeznaczony do podawania dożylnego. Jest podawany we wlewie dożylnym przez 30 minut za pomocą zestawu do infuzji dożylnych, zawierającego jałowy, niepirogenny, znajdujący się w linii dożylnej lub przyłączony filtr o małej zdolności wiązania białka (o wielkości porów od 0,2 mikrona do 5 mikronów).

Nie należy podawać równocześnie innych produktów leczniczych przez ten sam zestaw infuzyjny.

### 4.3.8.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PD-L1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1).

Kod ATC: L01FF06

Mechanizm działania

Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym w pełni ludzką immunoglobuliną klasy G4 (IgG4), wiążącym się z receptorem programowanej śmierci (PD-1) i blokującym jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Połączenie PD-1 z jego ligandami PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji w komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworowych i (lub) w innych komórkach w mikrośrodowisku nowotworu, prowadzi do zahamowania funkcji limfocytów T, takich jak proliferacja, wydzielanie cytokin i działanie cytotoksyczne. Cemiplimab nasila odpowiedzi ze strony limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie wiązania się PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2.

### 4.3.8.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### 4.3.8.5 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania powinno się poddać pacjenta ścisłej obserwacji pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych i włączyć właściwe leczenie objawowe.

### 4.3.8.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas stosowania cemiplimabu mogą wystąpić działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustąpiło po rozpoczęciu właściwego leczenia lub odstawieniu cemiplimabu.

*Cemiplimab w monoterapii*

Bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu w monoterapii oceniano w grupie 1281 pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi narządów litych, którzy otrzymywali cemiplimab w monoterapii w 5 badaniach klinicznych. Mediana czasu trwania ekspozycji na cemiplimab wynosiła 28 tygodni (zakres: od 2 dni do 144 tygodni).

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały u 21% pacjentów leczonych cemiplimabem w badaniach klinicznych i były stopnia 5. (0,3%), stopnia 4. (0,6%), stopnia 3. (5,7%) i stopnia 2. (11,2%). Działania niepożądane o podłożu immunologicznym prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 4,6% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym były niedoczynność tarczycy (6,8%), nadczynność tarczycy (3,0 %), zapalenie płuc o podłożu immunologicznym (2,6%), zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (2,4%), zapalenie okrężnicy o podłożu

immunologicznym (2,0%) oraz skórne działania niepożądane o podłożu immunologicznym (1,9%) (patrz „Zalecane modyfikacje leczenia" w Tab. 52).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 32,4% pacjentów.

Działania niepożądane, które prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu, wystąpiły u 9,4% pacjentów. W związku z leczeniem cemiplimabem zgłaszano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i martwicy toksyczno-rozpływnej naskórka (TEN).

*Cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny*

Bezpieczeństwo stosowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny oceniano w badaniu klinicznym obejmującym 465 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP. Mediana czasu trwania ekspozycji na cemiplimab wynosiła 38,5 tygodnia (od 10 dni do 102,6 tygodnia) w grupie leczonej cemiplimabem z chemioterapią i 21,3 tygodnia (od 4 dni do 95 tygodni) w grupie leczonej chemioterapią.

Działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały u 18,9% pacjentów i były stopnia 5. (0,3%), stopnia 3. (2,6%) i stopnia 2. (7,4%). Działania niepożądane o podłożu immunologicznym prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 1,0% pacjentów.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym były niedoczynność tarczycy (7,7%), nadczynność tarczycy (5,1%), zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi (4,2%), reakcja skórna o podłożu immunologicznym (1,9%), zapalenie płuc o podłożu immunologicznym (1,9%) i zmniejszone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi (1,6%) (patrz „Zalecane modyfikacje leczenia" w Tab. 52).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 25,3% pacjentów.

Działania niepożądane prowadziły do trwałego odstawienia cemiplimabu u 5,1% pacjentów.

*Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych*

W przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów stosujących

cemiplimab w monoterapii objętych oceną bezpieczeństwa oraz u pacjentów leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i według częstości występowania. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane, o których wiadomo, że występują w przypadku cemiplimabu lub składników terapii skojarzonej podawanych samodzielnie, mogą wystąpić podczas leczenia tymi produktami leczniczymi w skojarzeniu.

**Tab. 53. Działania niepożądane u pacjentów leczonych cemiplimabem w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią.**

| | Cemiplimab w monoterapii | | Cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią | |
|---|---|---|---|---|
| Klasyfikacja układów i narządów<br>Termin preferowany | Każdego stopnia % | Stopnia 3-5 (%) | Każdego stopnia % | Stopnia3-5 (%) |

| | Cemiplimab w monoterapii | | | Cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze** | | | | | | |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych[a] | Bardzo często | 10,9 | 0,4 | | | |
| Zakażenie układu moczowego[b] | Często | 8,4 | 2,3 | | | |
| **Zaburzenia krwi i układu chłonnego** | | | | | | |
| Niedokrwistość | Bardzo często | 15,0 | 5,2 | Bardzo często | 43,6 | 9,9 |
| Neutropenia | | | | Bardzo często | 15,4 | 5,8 |
| Małopłytkowość | | | | Bardzo często | 13,1 | 2,6 |
| Limfohistiocytoza hemofagocytarna[d] | Częstość nieznana | - | - | | | |
| **Zaburzenia układu immunologicznego** | | | | | | |
| Reakcja związana z wlewem dożylnym | Często | 3,3 | <0,1 | Niezbyt często | 0,3 | 0 |
| Małopłytkowość[c] | Niezbyt często | 0,9 | 0 | | | |
| Zespół Sjögrena | Niezbyt często | 0,2 | 0 | | | |
| Odrzucenie przeszczepu narządów miąższowych[d] | Częstość nieznana | - | - | | | |
| **Zaburzenia endokrynologiczne** | | | | | | |
| Niedoczynność tarczycy[e] | Często | 6,8 | <0,1 | Często | 7,7 | 0,3 |
| Nadczynność tarczycy | Często | 3,0 | <0,1 | Często | 5,1 | 0 |
| Zapalenie tarczycy[f] | Niezbyt często | 0,6 | 0 | Niezbyt często | 0,6 | 0 |
| Zapalenie przysadki mózgowej[g] | Niezbyt często | 0,5 | 0,2 | | | |
| Niedoczynność nadnerczy | Niezbyt często | 0,5 | 0,5 | | | |
| Cukrzyca typu 1[h] | Rzadko | <0,1 | <0,1 | Niezbyt często | 0,3 | 0 |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | | | | | | |
| Ból głowy | Często | 8,0 | 0,3 | | | |
| Neuropatia obwodowa[i] | Często | 1,3 | <0,1 | Bardzo często | 21,2 | 0 |
| Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych[j] | Rzadko | <0,1 | <0,1 | | | |
| Zapalenie mózgu | Rzadko | <0,1 | <0,1 | | | |
| Miastenia | Rzadko | <0,1 | 0 | | | |
| Paranowotworowe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego | Rzadko | <0,1 | <0,1 | | | |
| Przewlekła zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna | Rzadko | <0,1 | 0 | | | |
| **Zaburzenia oka** | | | | | | |
| Zapalenie rogówki | Rzadko | <0,1 | 0 | | | |
| Zapalenie błony naczyniowej oka | Rzadko | <0,1 | <0,1 | | | |
| **Zaburzenia serca** | | | | | | |
| Zapalenie mięśnia sercowego[k] | Niezbyt często | 0,5 | 0,3 | | | |

| | Cemiplimab w monoterapii | | | Cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Zapalenie osierdzia[l] | Niezbyt często | 0,3 | 0,2 | | | |
| **Zaburzenia naczyniowe** | | | | | | |
| Nadciśnienie tętnicze[m] | Często | 5,7 | 2,6 | | | |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** | | | | | | |
| Zmniejszone łaknienie | Bardzo często | 13,0 | 0,6 | Bardzo często | 17,0 | 1,0 |
| Hiperglikemia | | | | Bardzo często | 17,6 | 1,9 |
| Hipoalbuminemia | | | | Bardzo często | 10,3 | 0,6 |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | | | | | | |
| Kaszel[n] | Bardzo często | 10,8 | 0,2 | | | |
| Duszność[o] | Często | 9,7 | 1,2 | Bardzo często | 12,8 | 2,2 |
| Nieinfekcyjne zapalenie płuc[p] | Często | 3,3 | 1,1 | Często | 4,2 | 0,6 |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | | | | | | |
| Nudności | Bardzo często | 14,7 | 0,2 | Bardzo często | 25,0 | 0 |
| Biegunka | Bardzo często | 16,3 | 0,7 | Bardzo często | 10,6 | 1,3 |
| Zaparcia | Bardzo często | 12,3 | 0,2 | Bardzo często | 13,8 | 0,3 |
| Ból brzucha[q] | Bardzo często | 11,5 | 0,7 | | | |
| Wymioty | Często | 9,9 | 0,2 | Bardzo często | 12,2 | 0 |
| Zapalenie okrężnicy[r] | Często | 2,0 | 0,8 | Często | 1,0 | 0,3 |
| Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej | Często | 1,8 | <0,1 | | | |
| Zapalenie błony śluzowej żołądka[s] | Niezbyt często | 0,2 | 0 | Często | | |
| **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** | | | | | | |
| Zapalenie wątroby[t] | Często | 2,7 | 1,8 | | | |
| **Zaburzenia psychiczne** | | | | | | |
| Bezsenność | | | | Bardzo często | 10,9 | 0 |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórne** | | | | | | |
| Wysypka[u] | Bardzo często | 21,4 | 1,6 | Bardzo często | 12,5 | 1,3 |
| Świąd[v] | Bardzo często | 12,7 | 0,2 | Często | 3,5 | 0 |
| Rogowacenie słoneczne | Często | 3,7 | 0 | | | |
| Łysienie | | | | Bardzo często | 36,9 | 0 |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** | | | | | | |
| Bóle mięśniowo-szkieletowe[w] | Bardzo często | 28,3 | 1,8 | Bardzo często | 26,9 | 1,3 |
| Zapalenie stawów[x] | Niezbyt często | 0,9 | 0,2 | Często | 1,0 | 0 |
| Zapalenie mięśni[y] | Niezbyt często | 0,3 | <0,1 | | | |

| | Cemiplimab w monoterapii | | | Cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Osłabienie mięśni | Niezbyt często | 0,2 | 0 | | | |
| Polimialgia reumatyczna | Niezbyt często | 0,2 | 0 | | | |
| **Zaburzenia nerek i dróg moczowych** | | | | | | |
| Zapalenie nerek[z] | Często | 1,2 | 0,2 | Często | 2,6 | 0 |
| Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego | Częstość nieznana | - | - | | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | | | | | |
| Zmęczenie[aa] | Bardzo często | 29,9 | 2,6 | Bardzo często | 23,4 | 3,8 |
| Gorączka[bb] | Często | 8,7 | 0,2 | | | |
| Obrzęk[cc] | Często | 7,9 | 0,4 | | | |
| **Badania diagnostyczne** | | | | | | |
| Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej | Często | 4,6 | 0,5 | Bardzo często | 16,3 | 2,2 |
| Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej | Często | 4,4 | 0,7 | Bardzo często | 14,7 | 0,3 |
| Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi | Często | 1,9 | 0,2 | Często | 4,5 | 0 |
| Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi | Często | 1,6 | 0 | Często | 8,7 | 0 |
| Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi | Niezbyt często | 0,8 | 0 | Często | 4,2 | 0 |
| Zwiększone stężenie transaminaz | Niezbyt często | 0,4 | <0,1 | | | |
| Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi | Niezbyt często | 0,4 | <0,1 | Często | 1,6 | 0,3 |
| Zmniejszone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi | Rzadko | <0,1 | 0 | Często | 1,6 | 0 |
| Zmniejszenie masy ciała | | | | Bardzo często | 11,2 | 1,3 |
| Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy | | | | Niezbyt często | 0,6 | 0,3 |

Stopień nasilenia toksyczności oceniano wg wersji 4.03 kryteriów NCI CTCAE.

a. Zakażenie górnych dróg oddechowych obejmuje zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie zatok, zakażenie dróg oddechowych, nieżyt nosa, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie dróg oddechowych, zapalenie gardła, zapalenie krtani, wirusowy nieżyt nosa, ostre zapalenie zatok, zapalenie migdałków oraz zapalenie tchawicy.

b. Zakażenie układu moczowego obejmuje zakażenie układu moczowego, zapalenie pęcherza moczowego, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zakażenie nerek, ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek, posocznicę moczową, bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie układu moczowego bakteriami Escherichia, zapalenie miedniczek i pęcherza, bakteryjne zakażenie dróg moczowych oraz zakażenie układu moczowego bakteriami Pseudomonas.

c. Małopłytkowość obejmuje małopłytkowość oraz małopłytkowość immunologiczną.

d. Działanie niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu.

e. Niedoczynność tarczycy obejmuje niedoczynność tarczycy oraz niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym.

f. Zapalenie tarczycy obejmuje zapalenie tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy oraz zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym.

g. Zapalenie przysadki obejmuje zapalenie przysadki oraz limfocytarne zapalenie przysadki.

h. Cukrzyca typu 1 obejmuje cukrzycową kwasicę ketonową oraz cukrzycę typu 1.

i. Neuropatia obwodowa obejmuje obwodową neuropatię czuciową, obwodową neuropatię, parestezje, polineuropatię, zapalenie nerwu oraz obwodową neuropatię ruchową.

j. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych obejmuje aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

k. Zapalenie mięśnia sercowego obejmuje zapalenie mięśnia sercowego, autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego oraz zapalenie mięśnia sercowego o podłożu immunologicznym.

l. Zapalenie osierdzia obejmuje autoimmunologiczne zapalenie osierdzia oraz zapalenie osierdzia.

### 4.3.8.7 Kompetencje personelu

Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu nowotworów złośliwych.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

## 4.3.9 Atezolizumab

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące atezolizumabu. Dane dotyczące analizowanej technologii opcjonalnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 54 podsumowano charakterystykę atezolizumabu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Leku Tecentriq®].

**Tab. 54. Charakterystyka komparatorów — atezolizumab.**

| | |
|---|---|
| **Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN** | Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg, 1 fiol. a 20 ml, kod GTIN: 05902768001167<br>Tecentriq, roztwór do wstrzykiwań, 1875 mg, 1 fiol. a 15 ml, kod GTIN: 07613326061872<br>Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg, 1 fiol. a 14 ml, 07613326025546 |
| **Kod ATC** | L01XC32 |
| **Substancja czynna** | Atezolizumab |
| **Wskazanie** | Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem urotelialnym (UC):<br>• po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związki platyny lub<br>• u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥5%.<br>Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym NDRP po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z NDRP z mutacją EGFR lub ALK-dodatnim NDRP przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również terapie ukierunkowane molekularnie.<br>Produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsianym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. triple-negative breast cancer, TNBC), z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) ≥1%, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej. |
| **Dawkowanie** | Monoterapia produktem Tecentriq<br>Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq wynosi:<br>• 840 mg podawana dożylnie co dwa tygodnie lub<br>• 1680 mg podawana dożylnie co cztery tygodnie.<br>Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem w 1 linii leczenia mTNBC |

| | |
|---|---|
| | Zalecana dawka produktu Tecentriq wynosi 840 mg we wlewie dożylnym, po której podawany jest nab-paklitaksel w dawce 100 mg/m2 pc. Podczas każdego 28-dniowego cyklu Tecenriq jest podawany w dniach 1. i 15., a nab-paklitaksel w dniach 1., 8. i 15. |
| **Droga podania** | Dożylnie |
| **Mechanizm działania na podstawie ChPL** | Ekspresja liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) może występować na komórkach guza i (lub) na komórkach układu immunologicznego naciekających guz, przyczyniając się do zahamowania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w mikrośrodowisku guza. Wiązanie PD-L1 z receptorami PD-1 i B7.1 znajdującymi się na komórkach T i komórkach prezentujących antygen hamuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację limfocytów T i wytwarzanie cytokin.<br>Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 (IgG1), o zmodyfikowanym regionie Fc, które wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciał. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1. |

*Źródło: ChPL Leku Tecentriq*

### 4.3.9.1 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem urotelialnym (UC):

• po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związki platyny lub

• u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥5%.

Produkt leczniczy Tecentriq w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym NDRP po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z NDRP z mutacją EGFR lub ALK-dodatnim NDRP przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również terapie ukierunkowane molekularnie.

Produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsianym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. triple-negative breast cancer, TNBC), z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) ≥1%, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej.

### 4.3.9.2 Dawkowanie i sposób podania

Monoterapia produktem Tecentriq

Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq wynosi:

- 840 mg podawana dożylnie co dwa tygodnie lub
- 1680 mg podawana dożylnie co cztery tygodnie.

Tecentriq w skojarzeniu z nab-paklitakselem w 1 linii leczenia mTNBC

Zalecana dawka produktu Tecentriq wynosi 840 mg we wlewie dożylnym, po której podawany jest nab-paklitaksel w dawce 100 mg/m2 pc. Podczas każdego 28-dniowego cyklu Tecenriq jest podawany w dniach 1. i 15., a nab-paklitaksel w dniach 1., 8. i 15. Należy również zapoznać się z pełną informacją o produktach stosowanych w leczeniu skojarzonym.

Czas trwania leczenia

Zaleca się kontynuowanie leczenia produktem leczniczym Tecentriq do czasu utraty korzyści klinicznej przez pacjenta lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności.

W leczeniu TNBC zaleca się kontynuowanie leczenia produktem leczniczym Tecentriq do czasu progresji choroby lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności.

Opóźnienie lub pominięcie dawki

Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego Tecentriq, należy podać ją tak szybko, jak to możliwe. Trzeba dostosować schemat podawania leku, aby zachować odpowiednie odstępy pomiędzy dawkami.

Modyfikacje dawki podczas leczenia

Zmniejszanie dawki produktu leczniczego Tecentriq nie jest zalecane.

**Tab. 55.**

| Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym | Nasilenie | Modyfikacja leczenia |
|---|---|---|
| **Zapalenie płuc** | Stopień 2 | Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq<br>Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu |
| | Stopień 3 lub 4 | Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq |
| **Zapalenie wątroby** | Stopień 2:<br>(AlAT lub AspAT >3 do 5 x górna granica normy [GGN]<br>lub<br>stężenie bilirubiny we krwi >1,5 do 3 x GGN) | Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq<br>Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu |
| | Stopień 3 lub 4:<br>(AlAT lub AspAT >5 x GGN<br>lub<br>stężenie bilirubiny we krwi >3 x GGN) | Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq |
| **Zapalenie jelita grubego** | Biegunka stopnia 2 lub 3 (wzrost o ≥4 stolce/dobę względem stanu wyjściowego)<br>lub<br>objawowe zapalenie jelita grubego | Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq |

| Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym | Nasilenie | Modyfikacja leczenia |
|---|---|---|
| | | Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu |
| | Biegunka stopnia 4 lub zapalenie jelita grubego (zagrażające życiu; wskazania do pilnej interwencji) | Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq |
| **Niedoczynność tarczycy lub nadczynność tarczycy** | Objawowa | Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq<br><u>Niedoczynność tarczycy:</u><br>Leczenie można wznowić po opanowaniu objawów w wyniku terapii zastępczej hormonami tarczycy i zmniejszeniu stężenia TSH<br><u>Nadczynność tarczycy:</u><br>Leczenie można wznowić po opanowaniu objawów lekiem tyreostatycznym oraz uzyskaniu poprawy czynności tarczycy |
| **Niewydolność nadnerczy** | Objawowa | Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq<br>Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu i stan pacjenta będzie stabilny w wyniku terapii zastępczej |
| **Zapalenie przysadki** | Stopnia 2 lub 3 | Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq<br>Leczenie można wznowić, jeśli nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu i stan pacjenta będzie stabilny w wyniku terapii zastępczej |
| | Stopnia 4 | Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq |
| **Cukrzyca typu 1** | Hiperglikemia stopnia 3 lub 4 (stężenie glukozy na czczo >250 mg/dl lub 13,9 mmol/l) | Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq<br>Leczenie można wznowić po uzyskaniu kontroli metabolicznej w wyniku insulinoterapii |
| **Reakcje związane z infuzją** | Stopień 1 lub 2 | Zmniejszyć prędkość wlewu lub przerwać wlew. Leczenie można wznowić po ustąpieniu zdarzenia. |
| | Stopień 3 lub 4 | Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq |
| **Wysypka** | Stopień 3 | Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq<br>Leczenie można wznowić po ustąpieniu wysypki oraz zmniejszeniu dawki kortykosteroidów do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu |
| | Stopień 4 | Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq |

| Działanie niepożądane o podłożu immunologicznym | Nasilenie | Modyfikacja leczenia |
|---|---|---|
| **Zespół miasteniczny *Imyasthenia gravis*, zespół Guillaina-Barrégo oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu** | Wszystkie stopnie | Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq |
| **Zapalenie trzustki** | Wzrost aktywności amylazy lub lipazy w surowicy stopnia 3 lub 4 (>2 x GGN)<br>lub zapalenie trzustki stopnia 2 lub 3 | Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq<br>Leczenie można wznowić, jeśli aktywność amylazy i lipazy w surowicy zmniejszy się do stopnia 0 lub stopnia 1 w czasie 12 tygodni, lub po ustąpieniu objawów zapalenia trzustki oraz zmniejszeniu dawki kortykosteroidów do wielkości odpowiadającej ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu |
| | Stopień 4 lub nawracające zapalenie trzustki dowolnego stopnia | Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq |
| **Zapalenie mięśnia sercowego** | Stopień 2 | Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq<br>Leczenie można wznowić, gdy nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia 0 lub do stopnia 1 w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu |
| | Stopień 3 i 4 | Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq |
| **Zapalenie mięśni** | Stopień 2 lub 3 | Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq |
| | Stopień 4 lub nawracające zapalenie mięśni stopnia 3 | Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq |
| **Zapalenie nerek** | Stopień 2<br>(poziom kreatyniny >1,5 do 3,0x względem stanu wyjściowego lub >1,5 do 3,0x GGN) | Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Tecentriq<br>Leczenie można wznowić, gdy nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia 0 lub do stopnia 1 w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu |
| | Stopień 3 lub 4:<br>(poziom kreatyniny >3,0x względem stanu wyjściowego lub >3,0 x GGN) | Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq |
| Inne działania niepożądane o podłożu immunologicznym | Stopień 2 lub stopień 3 | Wstrzymać podawanie do czasu, gdy nasilenie działań niepożądanych zmniejszy się do stopnia 0-1 w ciągu 12 tygodni, a dawka kortykosteroidów zostanie zmniejszona do ≤10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego steroidu. |
| | Stopień 4 lub ponowne wystąpienie stopnia 3 | Trwale odstawić produkt leczniczy Tecentriq (z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych za pomocą hormonalnej terapii zastępczej) |

Uwaga: Stopnie toksyczności wg Powszechnej Terminologii Zdarzeń Niepożądanych National Cancer Institute wersja 4.0 (ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event; NCI-CTCAE v.4.).

Szczególne populacje pacjentów

*Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tecentriq u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Osoby w podeszłym wieku

Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Tecentriq u pacjentów w wieku ≥65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Dane dotyczące pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek są zbyt ograniczone, aby wyciągnąć wnioski dla tej populacji.

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby. Produkt Tecentriq nie był badany u pacjentów z umiarkowanym ani ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Stan sprawności w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥2

Pacjenci ze stanem sprawności w skali ECOG ≥2 byli wykluczeni z badań klinicznych w leczeniu NDRP, TNBC i w leczeniu drugiej linii UC

Sposób podawania

Produkt leczniczy Tecentriq jest przeznaczony do podawania dożylnego. Infuzji nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Początkowa dawka produktu leczniczego Tecentriq musi być podana przez 60 minut. Jeśli pierwsza infuzja jest dobrze tolerowana, wszystkie kolejne infuzje można podawać przez 30 minut.

Produkt Tecentriq należy podawać dożylnie po rozcieńczeniu.

### 4.3.9.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.

Kod ATC: L01XC32

Mechanizm działania

Ekspresja liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) może występować na komórkach guza i (lub) na komórkach układu immunologicznego naciekających guz, przyczyniając się do zahamowania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w mikrośrodowisku guza. Wiązanie PD-L1 z receptorami PD-1 i B7.1 znajdującymi się na komórkach T i komórkach prezentujących antygen hamuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację limfocytów T i wytwarzanie cytokin.

Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 (IgG1), o zmodyfikowanym regionie Fc, które wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciał. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-

L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.

### 4.3.9.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na atezolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### 4.3.9.5 Przedawkowanie

Brak informacji o przedawkowaniu atezolizumabu.

W razie przedawkowania należy ściśle monitorować stan pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych oraz wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

### 4.3.9.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w monoterapii określono w oparciu o zbiorcze dane pochodzące od 3178 pacjentów z licznymi rodzajami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych (>10%) należało uczucie zmęczenia (35,9%), zmniejszony apetyt (25,5%), nudności (23,5%), kaszel (20,8%), duszność (20,5%), gorączka (20,1%), biegunka (19,7%), wysypka (19,5%), ból pleców (15,3%), wymioty (15,0%), osłabienie (14,5%), bóle stawów (13,9%), bóle mięśniowo-szkieletowe (13,0%), świąd (12,6%) i zakażenia układu moczowego (11,6%).

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu podawanego w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi było oceniane u 2759 pacjentów z wieloma typami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych (≥20%) należały: nudności (37,4%), uczucie zmęczenia (36,4%), neutropenia (33,7%), niedokrwistość (33,2%), biegunka (29,5%), wysypka (28,5%), zaparcie (27,0%), neuropatia obwodowa (26,8%), zmniejszony apetyt (24,6%), małopłytkowość (21,2%) oraz kaszel (20,1%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania w Tabeli 2 dla atezolizumabu podawanego w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym. Działania niepożądane, o których wiadomo, że mogą wystąpić po stosowaniu atezolizumabu lub chemioterapii podawanych oddzielnie, mogą wystąpić podczas leczenia tymi produktami leczniczymi łącznie, nawet jeśli reakcji tych nie odnotowano w badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego. Przyjęto następujące kategorie częstości: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000). Działania niepożądane w obrębie każdej kategorii częstości występowania wymieniono według malejącego stopnia ciężkości.

**Tab. 56. Podsumowanie działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych atezolizumabem**

| Atezolizumab w monoterapii | Atezolizumab w leczeniu skojarzonym |
|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | |

| Atezolizumab w monoterapii | Atezolizumab w leczeniu skojarzonym | |
|---|---|---|
| Bardzo często | zakażenie układu moczowego[a] | zakażenie płuc[b] |
| **Zaburzenia krwi i układu chłonnego** | | |
| Bardzo często | | niedokrwistość, małopłytkowośćc, neutropeniad, leukopenia[e] |
| Często | małopłytkowość[c] | zmniejszenie liczby limfocytów |
| **Zaburzenia układu immunologicznego** | | |
| Często | reakcja związana z wlewem[f] | |
| **Zaburzenia endokrynologiczne** | | |
| Bardzo często | | niedoczynność tarczycy[g] |
| Często | niedoczynność tarczycy[g] | |
| Niezbyt często | nadczynność tarczycy[h], cukrzyca[i], niewydolność nadnerczy[j] | |
| Rzadko | zapalenie przysadki mózgowej[k] | |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** | | |
| Bardzo często | zmniejszony apetyt | zmniejszony apetyt |
| Często | hipokaliemia, hiponatremia, hiperglikemia | hipokaliemia, hiponatremia, hipomagnezemia |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | | |
| Bardzo często | | neuropatia obwodowal, zawroty głowy, ból głowy |
| Często | | omdlenie |
| Niezbyt często | zespół Guillaina-Barrégo[m], zapalenie opon i mózgu[n] | |
| Rzadko | zespół miasteniczny[o] | |
| **Zaburzenia serca** | | |
| Rzadko | zapalenie mięśnia sercowego[p] | |
| **Zaburzenia naczyniowe** | | |
| Często | hipotensja | |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | | |
| Bardzo często | kaszel, duszność | duszność, kaszel |
| Często | zapalenie płucq, niedotlenienie narządów i tkanek, przekrwienie błony śluzowej nosa, zapalenie nosogardła | dysfonia |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | | |
| Bardzo często | nudności, wymioty, biegunka[r] | nudności, biegunka[r], zaparcie, wymioty |
| Często | ból brzucha, zapalenie jelita grubego[s], dysfagia, ból jamy ustnej i gardła[t] | zapalenie jamy ustnej, zaburzenia smaku |
| Niezbyt często | zapalenie trzustki[u] | |
| **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** | | |
| Często | wzrost aktywność AspAT, wzrost aktywności AlAT, zapalenie wątroby[v] | zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | |
| Bardzo często | wysypka[w], świąd | wysypka[w], świąd |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** | | |
| Bardzo często | ból stawów, ból pleców, bóle mięśniowo-szkieletowe[x] | ból stawów, bóle mięsniowo-szkieletowex, ból pleców |
| Niezbyt często | zapalenie mięśni[y] | |
| **Zaburzenia nerek i dróg moczowych** | | |
| Często | | białkomocz[z] |
| Rzadko | zapalenie nerek[aa] | |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | | |

| Atezolizumab w monoterapii | | Atezolizumab w leczeniu skojarzonym | |
|---|---|---|---|
| Bardzo często | gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie | gorączka, uczucie zmęczenia, osłabienie |
| Często | choroba grypopodobna, dreszcze | |

a W tym zgłoszenia przypadków zakażenia układu moczowego, zapalenia pęcherza moczowego, odmiedniczkowego zapalenia nerek, zakażenia układu moczowego pałeczkami Escherichia, bakteryjnego zakażenia układu moczowego, zakażenia nerek, ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek, grzybiczego zakażenia układu moczowego, zakażenia układu moczowego bakterią Pseudomonas.

b W tym zgłoszenia przypadków zapalenia płuc, zapalenia oskrzeli, zakażenia płuc, zakażenia dolnych dróg oddechowych, infekcyjnego zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, infekcyjnego wysięku w jamie opłucnej, zapalenia tchawicy i drzewa oskrzelowego, atypowego zapalenia płuc, ropnia płuc ropnia opłucnej z odmą.

c W tym zgłoszenia przypadków małopłytkowości i zmniejszonej liczby płytek krwi.

d W tym zgłoszenia przypadków neutropenii, zmniejszenia liczby neutrofili, gorączki neutropenicznej, posocznicy neutropenicznej i granulocytopenii.

e W tym zgłoszenia przypadków zmniejszenia liczby białych krwinek i leukopenii.

f W tym zgłoszenia przypadków zespołu uwalniania cytokin, nadwrażliwości, reakcji anafilaktycznej.

g W tym zgłoszenia przypadków autoimmunologicznej niedoczynności tarczycy, autoimmunologicznego zapalenia tarczycy, nieprawidłowego stężenia tyreotropiny we krwi, zmniejszenia stężenia tyreotropiny we krwi, wzrostu stężenia tyreotropiny we krwi, zespołu niskiej fT3 i fT4 (ang. *euthyroid sick syndrome*), wola, niedoczynności tarczycy, obrzęku śluzowatego, choroby tarczycy, nieprawidłowych wyników badań czynności tarczycy, zapalenia tarczycy, ostrego zapalenia tarczycy, zmniejszenia stężenia tyroksyny, zmniejszenia stężenia wolnej tyroksyny, wzrostu stężenia wolnej tyroksyny, wzrostu stężenia tyroksyny, zmniejszenia stężenia trijodotyroniny, nieprawidłowego stężenia wolnej trijodotyroniny, zmniejszenia stężenia wolnej trijodotyroniny, wzrostu stężenia wolnej trijodotyroniny.

h W tym zgłoszenia przypadków nadczynności tarczycy, choroby Basedowa, oftalmopatii endokrynnej, wytrzeszczu.

i W tym zgłoszenia cukrzycy, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, kwasicy ketonowej.

j W tym zgłoszenia niewydolności nadnerczy i pierwotnej niewydolności nadnerczy.

k W tym zgłoszenia zapalenia przysadki mózgowej i zaburzenia regulacji termicznej.

l W tym zgłoszenia przypadków neuropatii obwodowej, neuropatii autoimmunologicznej, obwodowej neuropatii czuciowej, polineuropatii, zakażenia Herpes zoster, obwodowej neuropatii ruchowej, neuralgii amiotroficznej, obwodowej neuropatii czuciowo-ruchowej, neuropatii toksycznej, neuropatii aksonalnej, pleksopatii lędźwiowo-krzyżowej, neuropatii artropatycznej, zakażenia nerwów obwodowych.

m W tym zgłoszenia zespołu Guillaina-Barrégo i polineuropatii demielinizacyjnej.

n W tym przypadki zapalenia mózgu, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, światłowstrętu.

o W tym przypadki miastenii (ang. *myasthenia gravis*).

p Zgłaszane w badaniach poza zestawem danych zbiorczych. Częstość występowania podana na podstawie ekspozycji w całym programie.

q W tym zgłoszenia zapalenia płuc, nacieków w płucach, zapalenia oskrzelików, choroby śródmiąższowej płuc, popromiennego zapalenia płuc.

r W tym zgłoszenia przypadków biegunki, konieczności nagłych wypróżnień, nadmiernej aktywności układu pokarmowego

s W tym zgłoszenia zapalenia jelita grubego, autoimmunologicznego zapalenia jelita grubego, niedokrwiennego zapalenia jelita grubego, mikroskopowego zapalenia jelita grubego, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

t W tym zgłoszenia przypadków bólu jamy ustnej i gardła, uczucia dyskomfortu jamy ustnej i gardła, podrażnienia gardła.

u W tym zgłoszenia autoimmunologicznego zapalenia trzustki, zapalenia trzustki, ostrego zapalenia trzustki, zwiększenia aktywności lipazy, zwiększenia aktywności amylazy.

v W tym zgłoszenia przypadków wodobrzusza, autoimmunologicznego zapalenia wątroby, uszkodzenia komórek wątroby, zapalenia wątroby, ostrego zapalenia wątroby, toksycznych działań na wątrobę, zaburzeń czynności wątroby, polekowego uszkodzenia wątroby, niewydolności wątroby, stłuszczenia wątroby, zmian w wątrobie, krwotoku z żylaków przełyku, żylaków przełyku.

w W tym zgłoszenia przypadków trądziku, trądziku krostkowego, zapalenia skóry, trądzikopodobnego zapalenia skóry, alergicznego zapalenia skóry, pęcherzowego zapalenia skóry, uogólnionego złuszczającego zapalenia skóry, wysypki polekowej, wyprysku, zakażonego wyprysku, rumienia, rumienia wielopostaciowego, rumienia powiek, wysypki złuszczającej, wysypki na powiekach, trwałej wysypki, zapalenia mieszków włosowych, czyraków, rumienia uogólnionego, zespołu erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypki, wysypki rumieniowej, wysypki uogólnionej, wysypki plamkowej, wysypki plamkowo-grudkowej, wysypki grudkowej, wysypki grudkowo-łuskowej, wysypki ze świądem, wysypki krostkowej, wysypki pęcherzowej, łojotokowego zapalenia skóry, złuszczania się skóry, toksyczności skórnej, owrzodzeń skóry, toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka i toksycznych zmian skórnych.

x W tym zgłoszenia bólów mięśniowo-szkieletowych i bólów mięśni.

y W tym zgłoszenia przypadków zapalenia mięśni, rabdomiolizy, polimialgii reumatycznej, zapalenia skórno-mięśniowego, ropnia mięśni, obecności mioglobiny w moczu.

z W tym zgłoszenia przypadków białkomoczu, obecności białka w moczu, hemoglobinurii, zespołu nerczycowego.

aa W tym zgłoszenie przypadków zapalenia nerek, zapalenia nerek w przebiegu plamicy Schönleina-Henocha.

## Stosowanie atezolizumabu w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną

W badaniu oceniającym leczenie pierwszego rzutu NDRP (IMpower150) zaobserwowano ogólną większą częstość zdarzeń niepożądanych podczas stosowania schematu czterolekowego obejmującego atezolizumab, bewacyzumab, paklitaksel i karboplatynę w porównaniu ze schematem obejmującym atezolizumab, paklitaksel i karboplatynę, w tym zdarzenia 3 i 4 stopnia (63,6% w porównaniu do 57,5%), zdarzenia 5 stopnia (6,1% w porównaniu do 2,5%), zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu dla atezolizumabu (52,4% w powównaniu do 48,0%), a także zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania jakiegokolwiek leczenia w badaniu (33,8% w porównaniu do 13,3%). Nudności, biegunkę, zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, gorączkę, zapalenie błon śluzowych, zmniejszenie łaknienia, zmniejszenie masy ciała, nadciśnienie i białkomocz zgłaszano częściej (różnica ≥5%) u pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną. Innymi zdarzeniami niepożądanymi o znaczeniu klinicznym, jakie występowały częściej podczas stosowania atezolizumabu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną, było krwawienie z nosa, krwioplucie i zdarzenia naczyniowo-mózgowe, włącznie ze zdarzeniami zakończonymi zgonem.

Immunogenność

W wielu badanich III fazy u 13,1% do 36,4% pacjentów doszło do powstania przeciwciał przeciwlekowych (ADA) wywołanego leczeniem. Ogółem, obecność lub brak ADA wydaje się nie wywierać klinicznie istotnego wpływu na bezpieczeństwo stosowania leku.

Brak dostępnych danych pozwalających wyciągnąć wnioski na temat ewentualnego wpływu na przeciwciała neutralizujące.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie obserwowano ogólnych różnic dotyczących bezpieczeństwa stosowania pomiędzy pacjentami w wieku ≥65 lat a młodszymi pacjentami otrzymującymi atezolizumab w monoterapii. W badaniu IMpower150 wiek ≥65 lat wiązał się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, karboplatyną i paklitakselem.

W badaniach IMpower150 i IMpower133 dane dotyczące pacjentów w wieku ≥75 lat są zbyt ograniczone, by móc sformułować wnioski dla tej populacji.

## 4.3.9.7 Kompetencje personelu

Leczenie produktem leczniczym Tecentriq musi być inicjowane i nadzorowane przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób nowotworowych.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

## 4.3.10 Docetaxel

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące docetaxelu. Dane dotyczące analizowanej technologii opcjonalnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W podsumowano charakterystykę docetaxelu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Leku Docetaxel-Ebewe®].

**Tab. 57. Charakterystyka komparatorów — docetaxel.**

| | |
|---|---|
| **Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN** | Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 16 ml, kod GTIN: 05909990850280<br>Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 8 ml, kod GTIN: 05909990777020 |
| **Kod ATC** | L01CD02 |
| **Substancja czynna** | Docetaxel |
| **Wskazanie** | Rak piersi<br>Docetaxel-Ebewe w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem jest wskazany w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z:<br>• operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych,<br>• operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych.<br>Leczenie uzupełniające u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych powinno być ograniczone do pacjentów kwalifikujących się do otrzymania chemioterapii zgodnie z międzynarodowymi kryteriami dla leczenia wczesnego raka piersi.<br>Docetaxel-Ebewe w skojarzeniu z doksorubicyną jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej leków cytotoksycznych w tym wskazaniu.<br>Docetaxel-Ebewe w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu wcześniej stosowanych leków cytotoksycznych. Wcześniejsze leczenie powinno zawierać antracyklinę lub lek alkilujący.<br>Docetaxel-Ebewe w połączeniu z trastuzumabem jest wskazany w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których guzy wykazują nadekspresję genu HER2 i którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów.<br>Docetaxel-Ebewe w skojarzeniu z kapecytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu stosowanej wcześniej chemioterapii cytotoksycznej. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracyklinę.<br><u>Niedrobnokomórkowy rak płuc</u><br>Docetaxel-Ebewe jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii.<br>Docetaxel-Ebewe w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w tym wskazaniu.<br>Rak gruczołu krokowego |

| | |
|---|---|
| | Docetaxel-Ebewe w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.<br>Gruczolakorak żołądka<br>Docetaxel-Ebewe w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem wskazany jest w leczeniu gruczolakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczolakoraka wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów.<br>Rak głowy i szyi<br>Docetaxel-Ebewe w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem jest wskazany w leczeniu indukcyjnym pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi. |
| **Dawkowanie** | W przypadku raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuc, raka żołądka oraz raka głowy i szyi, jeśli nie ma przeciwwskazań, może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego glikokortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając na 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu.<br>W przypadku opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, jeśli równocześnie podawane są prednizon i prednizolon, zalecanym schematem premedykacji jest doustnie podawany deksametazon w dawce 8 mg na 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed infuzją docetakselu.<br>W przypadku raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormony z przerzutami, niezależnie od jednoczesnego stosowania prednizonu lub prednizolonu, zalecanym schematem premedykacji jest doustny deksametazon w dawce 8 mg na 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed infuzją docetakselu.<br>W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF.<br>Docetaksel podaje się w postaci jednogodzinnej infuzji raz na trzy tygodnie.<br>Niedrobnokomórkowy rak płuc<br>U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii, zalecany schemat dawkowania to docetaksel w dawce 75 mg/m2 pc., a następnie natychmiast cisplatyna w dawce 75 mg/m2 pc. przez 30-60 minut. U pacjentów po niepowodzeniu wcześniej stosowanej chemioterapii produktami platyny zalecana dawka produktu Docetaxel-Ebewe w monoterapii wynosi 75 mg/m2 pc. |
| **Droga podania** | Dożylnie |
| **Mechanizm działania na podstawie ChPL** | Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym przez pobudzenie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów.<br>Wykazano in vitro, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy. |

*Źródło: ChPL Leku Docetaxel-Ebewe*

### 4.3.10.1 Zarejestrowane wskazania

Rak piersi

Docetaxel-Ebewe w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem jest wskazany w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z:

- operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych,
- operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych.

Leczenie uzupełniające u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych powinno być ograniczone do pacjentów kwalifikujących się do otrzymania chemioterapii zgodnie z międzynarodowymi kryteriami dla leczenia wczesnego raka piersi.

Docetaxel-Ebewe w skojarzeniu z doksorubicyną jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej leków cytotoksycznych w tym wskazaniu.

Docetaxel-Ebewe w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu wcześniej stosowanych leków cytotoksycznych. Wcześniejsze leczenie powinno zawierać antracyklinę lub lek alkilujący.

Docetaxel-Ebewe w połączeniu z trastuzumabem jest wskazany w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których guzy wykazują nadekspresję genu HER2 i którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów.

Docetaxel-Ebewe w skojarzeniu z kapecytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu stosowanej wcześniej chemioterapii cytotoksycznej. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracyklinę.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

Docetaxel-Ebewe jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii.

Docetaxel-Ebewe w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w tym wskazaniu.

Rak gruczołu krokowego

Docetaxel-Ebewe w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.

Gruczolakorak żołądka

Docetaxel-Ebewe w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem wskazany jest w leczeniu gruczolakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczolakoraka wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów.

Rak głowy i szyi

Docetaxel-Ebewe w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem jest wskazany w leczeniu indukcyjnym pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi.

### 4.3.10.2 Dawkowanie i sposób podania

Docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Dawkowanie

W przypadku raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuc, raka żołądka oraz raka głowy i szyi, jeśli nie ma przeciwwskazań, może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego glikokortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając na 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu.

W przypadku opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, jeśli równocześnie podawane są prednizon i prednizolon, zalecanym schematem premedykacji jest doustnie podawany deksametazon w dawce 8 mg na 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed infuzją docetakselu.

W przypadku raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormony z przerzutami, niezależnie od jednoczesnego stosowania prednizonu lub prednizolonu, zalecanym schematem premedykacji jest doustny deksametazon w dawce 8 mg na 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed infuzją docetakselu.

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF.

Docetaksel podaje się w postaci jednogodzinnej infuzji raz na trzy tygodnie.

*Niedrobnokomórkowy rak płuc*

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii, zalecany schemat dawkowania to docetaksel w dawce 75 mg/m2 pc., a następnie natychmiast cisplatyna w dawce 75 mg/m2 pc. przez 30-60 minut. U pacjentów po niepowodzeniu wcześniej stosowanej chemioterapii produktami platyny zalecana dawka produktu Docetaxel-Ebewe w monoterapii wynosi 75 mg/m2 pc.

Dostosowanie dawki w trakcie leczenia

*Ogólne*

Docetaksel można podawać, jeśli liczba neutrofilów wynosi ≥1500 komórek/mm3. U pacjentów, u których podczas leczenia docetakselem wystąpiła gorączka neutropeniczna, z liczbą neutrofilów <500 komórek/mm3 przez okres dłuższy niż jeden tydzień i wystąpiły ciężkie lub masywne odczyny skórne lub objawy ciężkiej neuropatii obwodowej, dawkę docetakselu należy zmniejszyć ze 100 mg/m2 pc. do 75 mg/m2 pc. i (lub) z 75 mg/m2 pc. do 60 mg/m2 pc. Jeżeli mimo zmniejszenia dawki do 60 mg/m2 pc. objawy powyższe utrzymują się, leczenie należy przerwać.

Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych po podaniu docetakselu w dawce 100 mg/m2 pc. stosowanego w monoterapii u pacjentów, u których zwiększyła się aktywność aminotransferaz (AlAT i (lub) AspAT) w surowicy powyżej 1,5-krotnej wartości górnej granicy normy (GGN) i aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy powyżej 2,5-krotnej wartości GGN, zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m2 pc.. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy >GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT) powyżej 3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej >6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i docetakselu nie należy stosować, jeśli nie jest to ściśle wskazane.

W głównym badaniu klinicznym dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolakoraka żołądka zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT >1,5 x GGN z jednoczesnym zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej >2,5 x GGN oraz zwiększeniem stężenia bilirubiny >GGN stanowiło kryterium wykluczenia z udziału w badaniu. Nie zaleca się zmniejszenia dawki w tej grupie pacjentów, a docetakselu nie należy podawać, chyba że jest to ściśle wskazane. Nie ma danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

*Dzieci i młodzież*

Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności docetakselu w leczeniu raka nosogardzieli u dzieci w wieku od 1. miesiąca do poniżej 18 lat.

Stosowanie docetakselu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach: rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak gruczołu krokowego, gruczolakorak żołądka i rak głowy i szyi, wyłączając mało zróżnicowanego raka nosogardzieli typu II i III.

*Osoby w podeszłym wieku*

Analiza populacyjnych danych farmakokinetycznych wskazuje, że nie ma szczególnych zaleceń dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów w wieku 60 lat i starszych leczonych docetakselem w skojarzeniu z kapecytabiną zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 75% dawki zalecanej.

## 4.3.10.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, taksany.

Kod ATC: L01CD02.

Mechanizm działania

Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym przez pobudzenie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów.

Wykazano in vitro, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy.

### 4.3.10.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Docetakselu nie wolno stosować u pacjentów z liczbą neutrofilów <1500 komórek/mm3, oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku.

Docetakselu nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ nie ma danych dotyczących tej grupy pacjentów.

Obowiązują także przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych w leczeniu skojarzonym z docetakselem.

### 4.3.10.5 Przedawkowanie

Zgłoszono kilka przypadków przedawkowania. Nie jest znana odtrutka w przypadku przedawkowania docetakselu. Po przedawkowaniu pacjent powinien przebywać na specjalistycznym oddziale, gdzie możliwe jest dokładne kontrolowanie czynności życiowych. W razie przedawkowania może dojść do nasilenia działań niepożądanych. Główne przewidywane powikłania to: zahamowanie czynności szpiku kostnego, obwodowa neurotoksyczność i zapalenie błon śluzowych. W przypadku przedawkowania docetakselu należy jak najszybciej podać pacjentowi G-CSF. W razie konieczności należy wdrożyć inne odpowiednie leczenie objawowe.

### 4.3.10.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania we wszystkich wskazaniach

Reakcje niepożądane uznane za prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z podawaniem docetakselu zaobserwowane zostały u:

- 1312 i 121 pacjentów, którzy otrzymali odpowiednio 100 mg/m2 pc. i 75 mg/m2 pc. docetakselu w monoterapii.
- 258 pacjentów, którzy otrzymali docetaksel w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną.
- 406 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną.
- 92 pacjentów leczonych docetakselem w połączeniu z trastuzumabem.
- 255 pacjentów, którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną.
- 332 pacjentów (TAX 327), którzy otrzymywali docetaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 1276 pacjentów (744 w TAX 316 i 532 w GEICAM 9805), którzy otrzymywali docetaksel w leczeniu skojarzonym z doksorubicyną i cyklofosfamidem (przedstawiono klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem).
- 300 pacjentów z gruczolakorakiem żołądka (w tym 221 pacjentów w części badania należącej do III fazy oraz 79 pacjentów w części badania należącej do II fazy)

leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).

- 174 i 251 pacjentów z rakiem głowy i szyi leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (przedstawiono klinicznie istotne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem).

Te reakcje niepożądane zostały opisane wg skali toksyczności NCI (ang. National Cancer Institute): stopień 3 = G3; stopień 3-4 = G3/4; stopień 4 = G4, oraz wg terminologii COSTART (ang. Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms) i MedDRA.

Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy częstości działania niepożądane zostały przedstawione w kolejności zmniejszającego się nasilenia.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania docetakselu w monoterapii były: przemijająca i niekumulująca się neutropenia (z najmniejszą liczbą neutrofilów po średnio (mediana) 7 dniach i medianą czasu trwania ciężkiej neutropenii (<500 komórek/mm3) wynoszącą 7 dni), niedokrwistość, łysienie, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka i osłabienie. Nasilenie działań niepożądanych docetakselu może być większe podczas jednoczesnego podawania z innymi chemioterapeutykami.

Przedstawiono zdarzenia niepożądane (wszystkich stopni), które w trakcie terapii skojarzonej z trastuzumabem wystąpiły u ≥10% pacjentów. Zwiększyła się częstość ciężkich działań niepożądanych (40% w porównaniu z 31%) i działań niepożądanych 4. stopnia (34% w porównaniu z 23%) w grupie pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone z trastuzumabem w porównaniu z grupą leczoną docetakselem w monoterapii.

W przypadku leczenia skojarzonego z kapecytabiną przedstawiono najczęstsze działania niepożądane związane z leczeniem (≥5%), odnotowane w III fazie badań klinicznych u pacjentów z rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia antracykliną.

**Tab. 58. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc otrzymujących docetaksel 75 mg/m2 pc. w monoterapii.**

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane |
|---|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenia (G3/4: 5%) | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Neutropenia (G4: 54,2%); Niedokrwistość (G3/4: 10,8%); Małopłytkowość (G4: 1,7%) | Gorączka neutropeniczna |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | Nadwrażliwość (bez ciężkich przypadków) |
| Zaburzenia układu nerwowego | Obwodowa neuropatia czuciowa (G3/4: 0,8%) | Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 2,5%) |
| Zaburzenia serca | | Zaburzenia rytmu serca (bez ciężkich przypadków) |
| Zaburzenia naczyniowe | | Niedociśnienie tętnicze |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Nudności (G3/4: 3,3%); Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 1,7%); | Zaparcie |

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane |
|---|---|---|
| | Wymioty (G3/4: 0,8%); Biegunka (G3/4: 1,7%) | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Łysienie;<br>Odczyny skórne (G3/4: 0,8%) | Zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 0,8%) |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | Bóle mięśni |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Astenia (ciężkie przypadki: 12,4%);<br>Zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,8%);<br>Ból | |
| Badania diagnostyczne | | G3/4 Zwiększenie stężenia bilirubiny (<2%) |

**Tab. 59. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc otrzymujących docetaksel 75 mg/m2 pc. w skojarzeniu z cisplatyną.**

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA | Bardzo częste działania niepożądane | Częste działania niepożądane | Niezbyt częste działania niepożądane |
|---|---|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenia (G3/4: 5,7%) | | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Neutropenia (G4: 51,5%);<br>Niedokrwistość (G3/4: 6,9%);<br>Małopłytkowość (G4: 0,5%) | Gorączka neutropeniczna | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Nadwrażliwość (G3/4: 2,5%) | | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Jadłowstręt | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Obwodowa neuropatia czuciowa (G3: 3,7%);<br>Obwodowa neuropatia ruchowa (G3/4: 2%) | | |
| Zaburzenia serca | | Zaburzenia rytmu serca (G3/4: 0,7%) | Niewydolność serca |
| Zaburzenia naczyniowe | | Niedociśnienie (G3/4: 0,7%) | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Nudności (G3/4: 9,6%);<br>Wymioty (G3/4: 7,6%);<br>Biegunka (G3/4: 6,4%);<br>Zapalenie jamy ustnej (G3/4: 2%) | Zaparcie | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Łysienie;<br>Zmiany w obrębie paznokci (ciężkie: 0,7%);<br>Odczyny skórne (G3/4: 0,2%) | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bóle mięśni (ciężkie: 0,5%) | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Osłabienie (ciężkie: 9,9%);<br>Zatrzymanie płynów (ciężkie: 0,7%); Gorączka (G3/4: 1,2%) | Reakcje w miejscu podania infuzji;<br>Ból | |
| Badania diagnostyczne | | G3/4 Zwiększenie stężenia bilirubiny (2,1%);<br>G3/4 Zwiększenie aktywności AlAT (1,3%) | G3/4 Zwiększenie aktywności AspAT (0,5%);<br>G3/4 Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (0,3%) |

### 4.3.10.7 Kompetencje personelu

Docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

## 4.3.11 Paklitaksel

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące paklitakselu. Dane dotyczące analizowanej technologii opcjonalnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W podsumowano charakterystykę paklitakselu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Leku Paklitaksel-Ebewe®].

**Tab. 60. Charakterystyka komparatorów — paklitaksel.**

| | |
|---|---|
| **Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN** | Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 16,7 ml, kod GTIN: 05909990018390<br>Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 25 ml, kod GTIN: 05909990018406<br>Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml, kod GTIN: 05909990018383<br>Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml, 05909990018420 |
| **Kod ATC** | L01CD01 |
| **Substancja czynna** | Paklitaksel |
| **Wskazanie** | Rak jajnika: Paklitaksel jest wskazany w leczeniu skojarzonym z cisplatyną w chemioterapii pierwszego rzutu u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika lub resztkowym nowotworem (>1 cm), po wcześniejszej laparotomii.<br>Paklitaksel jest wskazany w chemioterapii drugiego rzutu w leczeniu raka jajnika z przerzutami, gdy standardowe leczenie schematami zawierającymi platynę okazało się nieskuteczne.<br>Rak piersi: W leczeniu adjuwantowym paklitaksel jest wskazany u pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych po terapii antracykliną i cyklofosfamidem (AC). Leczenie adjuwantowe paklitakselem należy uważać za alternatywę dla przedłużonej terapii AC.<br>Paklitaksel jest wskazany do początkowego leczenia miejscowego zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami, zarówno w skojarzeniu z antracykliną u pacjentów, u których można zastosować leczenie antracykliną lub w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentów ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 na poziomie 3+ oznaczonym metodą immunohistochemiczną, u których leczenie antracykliną nie jest odpowiednie. |

| | |
|---|---|
| | W monoterapii, paklitaksel jest wskazany w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których standardowe leczenie schematami zawierającymi antracyklinę okazało się nieskuteczne lub jest nieodpowiednie.<br>Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca:<br>Paklitaksel w leczeniu skojarzonym z cisplatyną jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ang. *non-small cell lung carcinoma*, NDRP) u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego dającego potencjalną szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii.<br>Mięsak Kaposi'ego w przebiegu AIDS: Paklitaksel jest wskazany w leczeniu zaawansowanego mięsaka Kaposi'ego (ang. *Kaposi's sarkoma*, KS) w przebiegu AIDS u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie antracykliną liposomalną okazało się nieskuteczne. |
| **Dawkowanie** | Przed podaniem produktu Paclitaxel-Ebewe u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację obejmującą kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i antagonistów receptorów H2, np.: deksametazon, difenhydramina, cymetydyna lub ranitydyna. Produkt Paclitaxel-Ebewe należy podawać przez zestaw do infuzji dożylnych, zawierający filtr wewnętrzny o średnicy porów ≤0,22 µm.<br>Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca<br>Zalecaną dawkę paklitakselu, wynoszącą 175 mg/m2 pc., podaje się przez 3 godziny, a następnie podaje się cisplatynę w dawce 80 mg/m2 pc., z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.<br>Dzieci i młodzież<br>Podawanie paklitakselu dzieciom w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. |
| **Droga podania** | Dożylnie |
| **Mechanizm działania na podstawie ChPL** | Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który wspomaga powstawanie mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule przez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubuli, która jest niezbędna dla zasadniczych funkcji interfazy i podziału mitotycznego komórki. Ponadto paklitaksel powoduje tworzenie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli przez cykl życiowy komórki oraz licznych gwiazd mikrotubuli w trakcie mitozy. |

*Źródło: ChPL Leku Paklitaksel-Ebewe*

### 4.3.11.1 Zarejestrowane wskazania

Rak jajnika: Paklitaksel jest wskazany w leczeniu skojarzonym z cisplatyną w chemioterapii pierwszego rzutu u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika lub resztkowym nowotworem (>1 cm), po wcześniejszej laparotomii.

Paklitaksel jest wskazany w chemioterapii drugiego rzutu w leczeniu raka jajnika z przerzutami, gdy standardowe leczenie schematami zawierającymi platynę okazało się nieskuteczne.

Rak piersi: W leczeniu adjuwantowym paklitaksel jest wskazany u pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych po terapii antracykliną i cyklofosfamidem (AC). Leczenie adjuwantowe paklitakselem należy uważać za alternatywę dla przedłużonej terapii AC.

Paklitaksel jest wskazany do początkowego leczenia miejscowego zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami, zarówno w skojarzeniu z antracykliną u pacjentów, u których można zastosować leczenie antracykliną lub w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentów ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 na poziomie 3+ oznaczonym metodą immunohistochemiczną, u których leczenie antracykliną nie jest odpowiednie.

W monoterapii, paklitaksel jest wskazany w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których standardowe leczenie schematami zawierającymi antracyklinę okazało się nieskuteczne lub jest nieodpowiednie.

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca: Paklitaksel w leczeniu skojarzonym z cisplatyną jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ang. *non-small cell lung carcinoma*, NDRP) u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego dającego potencjalną szansę na wyleczenie i (lub) do radioterapii.

Mięsak Kaposi'ego w przebiegu AIDS: Paklitaksel jest wskazany w leczeniu zaawansowanego mięsaka Kaposi'ego (ang. Kaposi's sarkoma, KS) w przebiegu AIDS u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie antracykliną liposomalną okazało się nieskuteczne.

## 4.3.11.2 Dawkowanie i sposób podania

Przed podaniem produktu Paclitaxel-Ebewe u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację obejmującą kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i antagonistów receptorów H2, np.:

- deksametazon - 20 mg doustnie lub dożylnie; doustnie: około 12 i 6 godzin lub dożylnie: czas podania przed zastosowaniem produktu Paclitaxel-Ebewe: 30 do 60 minut,
- difenhydramina - 50 mg dożylnie; czas podania przed zastosowaniem produktu Paclitaxel-Ebewe: 30 do 60 minut,
- Cymetydyna lub ranitydyna - 50 mg dożylnie; czas podania przed zastosowaniem produktu Paclitaxel-Ebewe: 30 do 60 minut.

Produkt Paclitaxel-Ebewe należy podawać przez zestaw do infuzji dożylnych, zawierający filtr wewnętrzny o średnicy porów ≤0,22 µm.

**Leczenie zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca**

Zalecaną dawkę paklitakselu, wynoszącą 175 mg/m2 pc., podaje się przez 3 godziny, a następnie podaje się cisplatynę w dawce 80 mg/m2 pc., z zachowaniem 3-tygodniowej przerwy między kolejnymi cyklami leczenia.

Dzieci i młodzież

Podawanie paklitakselu dzieciom w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

## 4.3.11.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe (taksany).

Kod ATC: L01CD01.

Paklitaksel jest lekiem o działaniu antagonistycznym wobec mikrotubuli, który wspomaga powstawanie mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule przez zapobieganie depolimeryzacji. Stabilizacja powoduje zahamowanie prawidłowej, dynamicznej reorganizacji sieci mikrotubuli, która jest niezbędna dla zasadniczych funkcji interfazy i podziału mitotycznego komórki. Ponadto paklitaksel powoduje tworzenie nieprawidłowych agregatów lub pęczków mikrotubuli przez cykl życiowy komórki oraz licznych gwiazd mikrotubuli w trakcie mitozy.

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca

Skuteczność paklitakselu (175 mg/m2 pc.) podawanego przed cisplatyną (80 mg/m2 pc.) w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca oceniano w dwóch badaniach III fazy (367 pacjentów, u których stosowano schemat leczenia obejmujący paklitaksel). Oba badania były randomizowane: w jednym grupa porównawcza otrzymywała cisplatynę w dawce 100 mg/m2 pc., a w drugim tenipozyd w dawce 100 mg/m2 pc. przed cisplatyną w dawce 80 mg/m2 pc. (367 pacjentów w grupie porównawczej). Wyniki obu badań były podobne. W odniesieniu do głównego wyniku badania, jakim była śmiertelność, nie stwierdzono istotnych różnic między porównywanymi schematami (mediany czasu przeżycia w schematach leczenia zawierających paklitaksel wynosiły 8,1 i 9,5 miesiąca, a w grupach porównawczych 8,6 i 9,9 miesiąca). Podobnie, nie było różnic w okresie przeżycia bez postępu choroby między badanymi schematami leczenia. Obserwowano natomiast znaczącą korzyść w kategorii czasu odpowiedzi klinicznej na stosowane leczenie. Ocena jakości życia wykazała, że korzystniejsze działanie w odniesieniu do utraty apetytu mają schematy leczenia zawierające paklitaksel. Dowiedziono jednak, że schemat ten jest mniej korzystny w odniesieniu do neuropatii obwodowej (p<0,008).

## 4.3.11.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, zwłaszcza na makrogologlicerolu rycynooleinian.

Paklitaksel jest przeciwwskazany w okresie ciąży lub karmienia piersią.

Paklitakselu nie należy podawać pacjentom, u których liczba neutrofilów przed leczeniem wynosiła <1500/mm3 (<1000/mm3 u pacjentów z mięsakiem Kaposi'ego).

W przypadku mięsaka Kaposi'ego paklitaksel jest również przeciwwskazany u pacjentów z jednocześnie występującymi ciężkimi, niekontrolowanymi zakażeniami.

## 4.3.11.5 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka w przypadku przedawkowania paklitakselu. W razie przedawkowania pacjenta należy uważnie monitorować. Sposób leczenia należy uzależnić od głównych przewidywanych działań toksycznych, do których należy zahamowanie czynności szpiku kostnego, neuropatia obwodowa i zapalenie błon śluzowych.

Przedawkowanie u dzieci i młodzieży może wiązać się z ostrym zatruciem etanolem.

## 4.3.11.6 Działania niepożądane

Jeśli nie podano inaczej, poniższe omówienie odnosi się do bazy danych dotyczących ogólnego bezpieczeństwa stosowania paklitakselu w monoterapii w badaniach klinicznych

u 812 pacjentów z guzami litymi. Ponieważ populacja osób z mięsakiem Kaposi'ego jest bardzo szczególna, na końcu tego punktu zamieszczono osobny rozdział przygotowany na podstawie badania klinicznego przeprowadzonego u 107 pacjentów.

Częstość i nasilenie działań niepożądanych, jeśli nie podano inaczej, były zasadniczo podobne u pacjentów otrzymujących paklitaksel w leczeniu raka jajnika, raka piersi lub niedrobnokomórkowego raka płuca. Żadne z obserwowanych działań toksycznych nie było jednoznacznie zależne od wieku pacjenta.

Najczęściej występującym istotnym działaniem niepożądanym było zahamowanie czynności szpiku. Ciężka neutropenia (<500 komórek/mm3) występowała u 28% pacjentów, ale nie była związana z epizodami gorączkowymi. Tyko u 1% pacjentów ciężka neutropenia trwała przez ≥7 dni. Małopłytkowość notowano u 11% pacjentów. U 3% pacjentów nadir liczby płytek (<50 000/mm3) wystąpił co najmniej raz w czasie trwania badania. Niedokrwistość obserwowano u 64% pacjentów, ale w ciężkiej postaci (Hb <5 mmol/1) wystąpiła tylko u 6% pacjentów. Częstość i nasilenie niedokrwistości są zależne od wyjściowego stężenia hemoglobiny.

Wydaje się, że neurotoksyczność, głównie neuropatia obwodowa, występowała częściej i miała cięższy przebieg po podaniu dawki 175 mg/m2 pc. w 3-godzinnej infuzji (85% przypadków działania neurotoksycznego, z czego 15% ciężkiego) niż po podaniu dawki 135 mg/m2 pc. w 24-godzinnej infuzji (25% przypadków działania neurotoksycznego, z czego 3% ciężkiego), jeśli paklitaksel był podawany w skojarzeniu z cisplatyną. U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i pacjentek z rakiem jajnika, otrzymujących paklitaksel w 3-godzinnej infuzji, a następnie cisplatynę, stwierdza się wyraźne zwiększenie częstości ciężkiej neurotoksyczności. Neuropatia obwodowa może wystąpić już po pierwszym cyklu leczenia i nasilać się wraz ze zwiększeniem ekspozycji na paklitaksel. W kilku przypadkach neuropatia obwodowa była przyczyną przerwania leczenia paklitakselem. Objawy czuciowe zwykle zmniejszały się lub ustępowały w ciągu kilku miesięcy po zakończeniu leczenia paklitakselem. Neuropatie uprzednio występujące na skutek wcześniejszego leczenia nie są przeciwwskazaniem dla leczenia paklitakselem. Wykazano ponadto, że neuropatia obwodowa może się utrzymywać przez ponad 6 miesięcy od odstawienia paklitakselu.

Ból stawów lub ból mięśni występował u 60% pacjentów, a u 13% był ciężki.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości z możliwością zgonu (definiowane jako niedociśnienie tętnicze wymagające leczenia, obrzęk naczynioruchowy, niewydolność oddechowa wymagająca leczenia rozszerzającego oskrzela lub uogólniona pokrzywka) wystąpiły u dwóch pacjentów (<l%). Lżejsze reakcje nadwrażliwości wystąpiły u 34% pacjentów (17% wszystkich cyklów leczenia). Reakcje te, głównie nagłe zaczerwienienie i wysypka, nie wymagały leczenia ani nie powodowały konieczności przerwania leczenia paklitakselem.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występujące podczas podania dożylnego mogą prowadzić do miejscowego obrzęku, bólu, rumienia i stwardnienia, a w przypadku wynaczynienia może dojść do zapalenia tkanki łącznej. Opisywano oddzielenie się skóry martwiczej i (lub) złuszczanie skóry, czasami spowodowane wynaczynieniem. Może również wystąpić odbarwienia skóry. Rzadko w miejscu poprzedniego wynaczynienia występowały nawroty miejscowych reakcji skórnych po podaniu paklitakselu w innym miejscu wkłucia. Obecnie nie jest znana specyficzna metoda leczenia reakcji po wynaczynieniu.

W niektórych przypadkach reakcja w miejscu wstrzyknięcia występowała w trakcie przedłużonej infuzji lub pojawiała się z opóźnieniem od tygodnia do 10 dni.

W poniższej tabeli wymieniono niezależnie od ich nasilenia, działania niepożądane związane z monoterapią paklitakselem podawanym w 3-godzinnej infuzji pacjentom z przerzutami (812 pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych) oraz działania niepożądane z doświadczeń po wprowadzeniu paklitakselu do obrotu. Te ostatnie można powiązać ze stosowaniem paklitakselu niezależnie od schematu leczenia.

Częstość wymienionych niżej działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100, <1/10), niezbyt często (≥1/1000, <1/100), rzadko (≥1/10 000, <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości działania niepożądane przedstawione zostały zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

| | |
|---|---|
| **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:** | Bardzo często: zakażenia (głównie dróg moczowych i górnych dróg oddechowych) ze zgłoszonymi przypadkami zgonów<br>Niezbyt często: wstrząs septyczny<br>Rzadko*: zapalenie płuc, zapalenie otrzewnej, posocznica |
| **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** | Bardzo często: zahamowanie czynności szpiku kostnego, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, krwawienie<br>Rzadko*: gorączka neutropeniczna<br>Bardzo rzadko*: ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny |
| **Zaburzenia układu immunologicznego:** | Bardzo często: łagodne reakcje nadwrażliwości (głównie zaczerwienienie skóry i wysypka)<br>Niezbyt często: ciężkie reakcje nadwrażliwości wymagające leczenia (np. niedociśnienie tętnicze, obrzęk naczynioruchowy, niewydolność oddechowa, uogólniona pokrzywka, dreszcze, ból pleców, ból w klatce piersiowej, tachykardia, ból brzucha, ból kończyn, nadmierne pocenie się i nadciśnienie tętnicze)<br>Rzadko*: reakcje anafilaktyczne<br>Bardzo rzadko*: wstrząs anafilaktyczny |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** | Bardzo rzadko*: jadłowstręt<br>Częstość nieznana: zespół rozpadu guza* |
| **Zaburzenia psychiczne:** | Bardzo rzadko*: splątanie |
| **Zaburzenia układu nerwowego:** | Bardzo często: neurotoksyczność (głównie neuropatia obwodowa)***.<br>Rzadko*: neuropatia ruchowa (nieznaczne osłabienie w części dystalnej kończyn)<br>Bardzo rzadko*: neuropatia autonomiczna (powodująca niedrożność porażenną i niedociśnienie ortostatyczne), napady drgawkowe typu grand mal, drgawki, encefalopatia, zawroty głowy, ból głowy, ataksja |
| **Zaburzenia oka:** | Bardzo rzadko*: zaburzenia nerwu wzrokowego i (lub) widzenia (mroczki iskrzące), zwłaszcza u pacjentów otrzymujących dawki większe niż zalecane<br>Częstość nieznana: obrzęk plamki*, fotopsja*, męty ciała szklistego* |
| **Zaburzenia ucha i błędnika:** | Bardzo rzadko*: ototoksyczność, utrata słuchu, szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia obwodowego |
| **Zaburzenia serca:** | Często: bradykardia.<br>Niezbyt często: kardiomiopatia, bezobjawowa tachykardia komorowa, tachykardia z rytmem bliźniaczym, blok przedsionkowo-komorowy z omdleniem, zawał mięśnia sercowego<br>Rzadko: niewydolność serca |

| | |
|---|---|
| | Bardzo rzadko*: migotanie przedsionków, tachykardia nadkomorowa |
| **Zaburzenia naczyniowe:** | Bardzo często: niedociśnienie tętnicze<br>Niezbyt często: nadciśnienie tętnicze, zakrzepica, zakrzepowe zapalenie żył<br>Bardzo rzadko*: wstrząs<br>Częstość nieznana: zapalenie żyły*; notowano przypadki rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, ang. disseminated intravascular coagulation), często w związku z posocznicą lub niewydolnością wielonarządową |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** | Rzadko*: duszność, naciek opłucnej, śródmiąższowe zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, zator płucny, niewydolność oddechowa<br>Bardzo rzadko*: kaszel |
| **Zaburzenia żołądka i jelit:** | Bardzo często: nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błon śluzowych Rzadko*: niedrożność jelit, perforacja jelit, niedokrwienne zapalenie jelit, zapalenie trzustki<br>Bardzo rzadko*: zakrzepica krezki, rzekomobłoniaste zapalenie jelit, zapalenie przełyku, zaparcie, wodobrzusze, neutropeniczne zapalenie okrężnicy |
| **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** | Bardzo rzadko*: martwica wątroby, encefalopatia wątrobowa (w obu rodzajach zaburzeń zgłoszono przypadki zgonów) |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** | Często: przemijające i łagodne zmiany paznokci i skóry<br>Rzadko*: świąd, wysypka, rumień<br>Bardzo rzadko*: zespół Stevensa-Johnsona, martwica naskórka, rumień wielopostaciowy, złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielenie się paznokcia od łożyska (podczas leczenia pacjenci powinni stosować przeciwsłoneczną ochronę rąk i stóp)<br>Częstość nieznana: twardzina*, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej* |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** | Bardzo często: ból stawów, ból mięśni<br>Częstość nieznana: toczeń rumieniowaty układowy* |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** | Często: reakcje w miejscu podania (w tym obrzęk miejscowy, ból, rumień, stwardnienie, sporadycznie w wyniku wynaczynienia może wystąpić zapalenie tkanki łącznej, zwłóknienie skóry i martwica skóry) Rzadko*: osłabienie, gorączka, odwodnienie, obrzęki, złe samopoczucie |
| **Badania diagnostyczne:** | Często: znaczne zwiększenie aktywności AspAT, znaczne zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej<br>Niezbyt często: znaczne zwiększenie stężenia bilirubiny<br>Rzadko*: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi |

** Łysienie. Łysienie o nagłym początku notowano u 87% pacjentów. U większości pacjentów, u których występuje łysienie, spodziewana jest wyraźna utrata włosów (≥50%).

*** Mogą się utrzymywać ponad 6 miesięcy po zakończeniu leczenia paklitakselem.

### Leczenie skojarzone

Poniższe omówienie odnosi się do dwóch dużych badań klinicznych dotyczących chemioterapii pierwszego rzutu w raku jajnika (paklitaksel+cisplatyna: ponad 1050 pacjentek); dwóch badań III fazy, w których stosowano leczenie pierwszego rzutu u pacjentek z rakiem piersi z przerzutami: w jednym badaniu oceniano leczenie skojarzone z doksorubicyną (paklitaksel+doksorubicyna: 267 pacjentek), a w drugim z trastuzumabem (zaplanowana analiza podgrupy paklitaksel+trastuzumab: 188 pacjentek) oraz dwóch badań III fazy u pacjentów w zaawansowanym stadium niedrobnokomórkowego raka płuca (paklitaksel+cisplatyna: ponad 360 pacjentów).

Popromienne zapalenie płuc opisywano u pacjentów otrzymujących paklitaksel w skojarzeniu z napromienianiem.

### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zahamowanie czynności szpiku kostnego było głównym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę produktu. Najważniejszym hematologicznym działaniem toksycznym jest neutropenia. Ciężka neutropenia (<500 komórek/mm3) wystąpiła u 20% pacjentów podczas pierwszego cyklu leczenia. W trakcie całego okresu leczenia ciężką neutropenię obserwowano u 39% pacjentów. Neutropenia trwała przez >7 dni u 41% pacjentów, a przez 30 do 35 dni u 8% pacjentów. U wszystkich obserwowanych pacjentów ustąpiła w ciągu 35 dni. Neutropenia o 4. stopniu nasilenia, trwająca co najmniej 7 dni, występowała u 22% pacjentów.

Gorączkę neutropeniczną związaną z podaniem paklitakselu zgłaszano u 14% pacjentów i w 1,3% cyklów leczenia. Podczas podawania paklitakselu wystąpiły 3 zakończone zgonem przypadki posocznicy (2,8%), związanej ze stosowaniem produktu leczniczego.

Małopłytkowość obserwowano u 50% pacjentów, a ciężkiego stopnia (<50 000 komórek/mm3) u 9%. Tylko u 14% pacjentów liczba płytek zmniejszyła się do wartości poniżej 75 000 komórek/mm3 co najmniej raz w trakcie leczenia. Epizody krwawień związane z podawaniem paklitakselu zgłaszano u mniej niż 3% pacjentów i były one miejscowe.

Niedokrwistość (Hb <11 g/dl) obserwowano u 61% pacjentów, a ciężką niedokrwistość (Hb <8 g/dl) u 10% chorych. Przetoczenie erytrocytów było konieczne u 21% pacjentów.

**Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Wśród pacjentów (>50% leczonych inhibitorami proteazy) z prawidłowymi wyjściowymi parametrami czynności wątroby, u 28% stwierdzono zwiększenie stężenia bilirubiny, u 43% zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej i u 44% zwiększenie aktywności AspAT. Zwiększenie wartości każdego z tych parametrów było poważne w 1% przypadków.

### 4.3.11.7 Kompetencje personelu

Paklitaksel należy podawać pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w prowadzeniu chemioterapii przeciwnowotworowej. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, należy zapewnić dostęp do odpowiedniego sprzętu podtrzymującego czynności życiowe.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

## 4.3.12 Dabrafenib

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące dabrafenibu. Dane dotyczące analizowanej technologii opcjonalnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W podsumowano charakterystykę dabrafenibu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Leku Tafinlar®].

**Tab. 61. Charakterystyka komparatorów — dabrafenib.**

| | |
|---|---|
| **Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN** | Tafinlar, kaps. twarde, 50 mg, 120 szt., kod GTIN: 05909991078591<br>Tafinlar, kaps. twarde, 50 mg, 28 szt., kod GTIN: 05909991078584<br>Tafinlar, kaps. twarde, 75 mg, 120 szt., kod GTIN: 05909991078645<br>Tafinlar, kaps. twarde, 75 mg, 28 szt., kod GTIN: 05909991078607 |
| **Kod ATC** | L01XE23 |
| **Substancja czynna** | Dabrafenib |
| **Wskazanie** | Czerniak<br>Dabrafenib w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600.<br>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)<br>Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600. |
| **Dawkowanie** | Zalecana dawka dabrafenibu, stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem, wynosi 150 mg (dwie kapsułki po 75 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg). Zalecana dawka trametynibu stosowanego w skojarzeniu z dabrafenibem wynosi 2 mg raz na dobę. |
| **Droga podania** | Doustnie |
| **Mechanizm działania na podstawie ChPL** | Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Mutacje BRAF obserwuje się często w określonych nowotworach, w tym w około 50% przypadków czerniaka. Najczęściej obserwowaną mutacją BRAF jest V600E, która stanowi około 90% mutacji BRAF występujących w czerniaku. |

*Źródło: ChPL Leku Tafinlar*

### 4.3.12.1 Zarejestrowane wskazania

Czerniak

Dabrafenib w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.

### 4.3.12.2 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie dabrafenibem powinien rozpoczynać i nadzorować wykwalifikowany lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Przed rozpoczęciem stosowania dabrafenibu, u pacjentów należy potwierdzić przy użyciu zwalidowanego testu obecność mutacji genu BRAF V600 w guzie nowotworowym.

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabrafenibu u pacjentów z czerniakiem z genem BRAF typu dzikiego lub z NDRP z genem BRAF typu dzikiego. Nie

należy zatem stosować dabrafenibu w grupie pacjentów z czerniakiem z genem BRAF typu dzikiego lub z NDRP z genem BRAF typu dzikiego.

Dawkowanie

Zalecana dawka dabrafenibu, stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem, wynosi 150 mg (dwie kapsułki po 75 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg). Zalecana dawka trametynibu stosowanego w skojarzeniu z dabrafenibem wynosi 2 mg raz na dobę.

Czas trwania leczenia

Terapia powinna być prowadzona do czasu, kiedy pacjent nie odnosi już korzyści z leczenia lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności (patrz Tab. 63).

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki dabrafenibu nie należy już jej przyjmować, jeżeli do czasu planowego przyjęcia następnej dawki pozostało mniej niż 6 godzin.

W przypadku pominięcia dawki trametynibu, gdy dabrafenib jest podawany w skojarzeniu z trametynibem, dawkę trametynibu należy przyjąć tylko w sytuacji, gdy do kolejnej wyznaczonej dawki pozostaje więcej niż 12 godzin.

Modyfikacja dawki

Kapsułki dabrafenibu są dostępne w dwóch mocach (dawkach), 50 mg i 75 mg, co umożliwia skuteczne dostosowanie dawki dobowej.

Postępowanie w razie działań niepożądanych może wymagać przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia (patrz Tab. 62, Tab. 63).

Nie zaleca się modyfikowania dawek lub czasowego przerywania leczenia w przypadku działań niepożądanych, takich jak wystąpienie raka kolczystokomórkowego skóry (ang. *cutaneous squamous cell carcinoma*, cuSCC) lub wystąpienie nowego ogniska pierwotnego czerniaka.

Należy przerwać leczenie, jeżeli temperatura ciała pacjenta wynosi ≥38,5°C. Pacjentów należy oceniać w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia.

Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku zapalenia błony naczyniowej oka o ile stan zapalny w obrębie gałki ocznej udaje się skutecznie opanować za pomocą leków o działaniu miejscowym. Jeśli zapalenie błony naczyniowej oka nie reaguje na miejscowe leczenie okulistyczne, należy wstrzymać podawanie dabrafenibu do ustąpienia zapalenia w obrębie gałki ocznej, a następnie wznowić leczenie dabrafenibem w dawce zmniejszonej o jeden poziom.

Zalecenia dotyczące redukcji dawki oraz modyfikacji dawkowania przedstawiono odpowiednio w Tab. 62 i Tab. 63.

**Tab. 62. Zalecane zmniejszanie dawek.**

| Dawka | Dawka dabrafenibu<br>Stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem | Dawka trametynibu<br>Tylko, gdy lek jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem |
|---|---|---|
| Dawka początkowa | 150 mg dwa razy na dobę | 2 mg raz na dobę |
| 1-sze zmniejszenie dawki | 100 mg dwa razy na dobę | 1,5 mg raz na dobę |
| 2-gie zmniejszenie dawki | 75 mg dwa razy na dobę | 1 mg raz na dobę |
| 3-cie zmniejszenie dawki | 50 mg dwa razy na dobę | 1 mg raz na dobę |
| Nie zaleca się stosowania dawki dabrafenibu mniejszej niż 50 mg dwa razy na dobę, niezależnie od tego, czy lek jest stosowany w monoterapii, czy w skojarzeniu z trametynibem. Nie zaleca się stosowania dawki trametynibu mniejszej niż 1 mg raz na dobę, gdy lek jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem. | | |

**Tab. 63. Schemat modyfikacji dawkowania w zależności od stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych.**

| Stopień (CTC-AE)* | Zalecane modyfikacje dawkowania dabrafenibu<br>Stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem |
|---|---|
| Stopień 1 lub stopień 2 (tolerowane) | Kontynuować leczenie i monitorować pacjenta odpowiednio do wskazań klinicznych. |
| Stopień 2 (nietolerowane) lub stopień 3 | Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0 do 1., a następnie zredukować dawkę o jeden poziom po wznowieniu leczenia. |
| Stopień 4 | Całkowicie zaprzestać leczenia lub wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0 do 1., a następnie zredukować dawkę o jeden poziom po wznowieniu leczenia. |

* Nasilenie klinicznych zdarzeń niepożądanych oceniane według wspólnych kryteriów terminologii dla zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events CTC-AE) w wersji 4.0

Gdy objawy niepożądane u danego pacjenta poddają się skutecznie leczeniu, wówczas można rozważyć ponowne zwiększenie dawki z zastosowaniem takich samych stopni modyfikacji dawkowania. Dawka dabrafenibu nie powinna być większa niż 150 mg dwa razy na dobę.

Jeśli podczas leczenia dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem wystąpią objawy toksyczności związane z leczeniem, wówczas należy jednocześnie zmniejszyć dawki obu leków, okresowo przerwać leczenie lub odstawić leki na stałe. Wyjątki, w których konieczne są modyfikacje dawkowania tylko jednego z dwóch leków opisano szczegółowo poniżej dla gorączki, zapalenia błony naczyniowej oka, nowotworów złośliwych z mutacją RAS poza lokalizacją na skórze (związanych głównie z dabrafenibem), zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF), niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO), oddzielenia się nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED) i choroby śródmiąższowej płuc (ILD)/zapalenia płuc (związanych głównie z trametynibem).

Wyjątki dotyczące modyfikacji dawkowania (gdy zmniejszenie dawki dotyczy tylko jednego z dwóch leków) w związku z wybranymi działaniami niepożądanymi:

- gorączka,
- zapalenie błony naczyniowej oka,
- nowotwory złośliwe z mutacją RAS o lokalizacji poza skórą,
- zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)/Zaburzenia czynności lewej komory,

- niedrożność naczyń żylnych siatkówki (RVO) i odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED),
- śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc,
- zaburzenia czynności nerek,
- zaburzenia czynności wątroby.

Szczególne populacje pacjentów

*Pacjenci ras innych niż rasa kaukaska*

Zgromadzono ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności dabrafenibu u pacjentów ras innych niż rasa kaukaska. Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała brak istotnych różnic w farmakokinetyce dabrafenibu pomiędzy pacjentami rasy żółtej a pacjentami rasy kaukaskiej. Nie ma konieczności dostosowywania dawki dabrafenibu u pacjentów rasy żółtej.

*Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów w wieku > 65 lat.

*Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dabrafenibu u dzieci i młodzieży (osób w wieku < 18 lat). Brak dostępnych danych klinicznych. Badania prowadzone na młodych zwierzętach wykazały działania niepożądane dabrafenibu, których nie obserwowano u dorosłych zwierząt.

Sposób podawania

Tafinlar przeznaczony jest do stosowania doustnego. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsułek nie należy rozgryzać, otwierać ani mieszać z pokarmami lub płynami ze względu na niestabilność chemiczną dabrafenibu.

Zaleca się przyjmowanie dawek dabrafenibu mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, zachowując odstęp około 12 godzin między dawkami. Gdy dabrafenib i trametynib są przyjmowane w leczeniu skojarzonym, dawkę trametynibu przyjmowaną raz na dobę należy zażywać codziennie o tej samej porze, jednocześnie z poranną albo wieczorną dawką dabrafenibu.

Dabrafenib należy przyjmować co najmniej godzinę przed lub minimum 2 godziny po posiłku.

Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty po przyjęciu dabrafenibu, nie powinien on przyjmować dawki ponownie, tylko przyjąć kolejną zaplanowaną dawkę.

Należy zapoznać się z informacjami o sposobie podawania trametynibu prezentowanymi w ChPL trametynibu, gdy lek ten jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem.

### 4.3.12.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej.

Kod ATC: L01XE23

Mechanizm działania

Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Mutacje BRAF obserwuje się często w określonych nowotworach, w tym w około 50% przypadków czerniaka. Najczęściej obserwowaną mutacją BRAF jest V600E, która stanowi około 90% mutacji BRAF występujących w czerniaku.

Dane niekliniczne uzyskane w badaniach biochemicznych wykazały, że dabrafenib hamuje kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami kodonu 600.

Dabrafenib wykazuje działanie hamujące dalszy biomarker farmakodynamiczny (fosforylowany ERK) i hamuje wzrost komórek linii czerniaka z mutacją BRAF V600, zarówno w warunkach in vitro, jak i w modelach zwierzęcych.

U pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 podanie dabrafenibu powodowało zahamowanie fosforylowanego ERK w guzie w porównaniu z oceną wyjściową.

### 4.3.12.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### 4.3.12.5 Przedawkowanie

Nie istnieje swoiste leczenie w razie przedawkowania dabrafenibu. W razie przedawkowania u pacjenta należy zastosować leczenie objawowe oraz odpowiednie monitorowanie.

### 4.3.12.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania dabrafenibu w monoterapii jest oparte na zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa pochodzącej z pięciu badań klinicznych obejmujących 578 pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub z czerniakiem z przerzutami z mutacją BRAF V600 leczonych dabrafenibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (częstość występowania ≥ 15%) po zastosowaniu dabrafenibu należy hiperkeratoza, bóle głowy, gorączka, bóle stawów, uczucie zmęczenia, nudności, brodawczak, łysienie, wysypka i wymioty.

Bezpieczeństwo stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem oceniano w zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa obejmującej 641 pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub z czerniakiem z przerzutami z mutacją BRAF V600 i z zaawansowanym NDRP leczonych dabrafenibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę i trametynibem w dawce 2 mg raz na dobę. Wśród tych pacjentów, 559 otrzymywało leczenie skojarzone z powodu czerniaka z mutacją BRAF V600 w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych III fazy, MEK115306 (VOMBI-d) i MEK116513 (COMBI-v), a 82 pacjentów otrzymywało leczenie skojarzone z powodu NDRP z mutacją BRAF V600 w nierandomizowanym badaniu II fazy z wieloma kohortami, BRF113928.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania ▫ 20%) trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem były: gorączka, nudności, biegunka, uczucie zmęczenia, dreszcze, ból głowy, wymioty, bóle stawów, nadciśnienie, wysypka i kaszel.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA zgodnie z następującą konwencją dotyczącą częstości występowania: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥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 wymieniono według częstości występowania, poczynając od działań najczęstszych.

**Tab. 64. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej monoterapię dabrafenibem (n=578).**

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania (wszystkie stopnie) | Działania niepożądane |
|---|---|---|
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | Bardzo często | Brodawczak |
| | Często | Rak kolczystokomórkowy skóry |
| | | Łojotokowe rogowacenie |
| | | Włókniak starczy (brodawka starcza) |
| | | Rak podstawnokomórkowy |
| | Niezbyt często | Nowy pierwotny czerniak |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Niezbyt często | Nadwrażliwość |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Bardzo często | Zmniejszenie apetytu |
| | Często | Hipofosfatemia |
| | | Hiperglikemia |
| Zaburzenia układu nerwowego | Bardzo często | Bóle głowy |
| Zaburzenia oka | Niezbyt często | Zapalenie błony naczyniowej oka |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Bardzo często | Kaszel |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Bardzo często | Nudności |
| | | Wymioty |
| | | Biegunka |
| | Często | Zaparcia |
| | Niezbyt często | Zapalenie trzustki |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Bardzo często | Hiperkeratoza |
| | | Łysienie |
| | | Wysypka |
| | | Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa |
| | Często | Suchość skóry |
| | | Świąd |
| | | Rogowacenie słoneczne |
| | | Zmiany skórne |
| | | Rumień |
| | | Reakcja nadwrażliwości na światło |
| | Niezbyt często | Zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bardzo często | Bóle stawów |
| | | Bóle mięśni |
| | | Bóle kończyn |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Niezbyt często | Niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek |
| | | Zapalenie nerek |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | Gorączka |
| | | Zmęczenie |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania (wszystkie stopnie) | Działania niepożądane |
|---|---|---|
| | | Dreszcze |
| | | Osłabienie |
| | Często | Objawy grypopodobne |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Bardzo często | Zakażenie układu moczowego |
| | | Zapalenie części nosogardzieli |
| | | Zapalenie mieszków włosowych |
| | | Zapalenie mieszków włosowych |
| | | Zanokcica |
| | | Wysypka krostkowa |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | Często | Rak płaskonabłonkowy skóry[a] |
| | | Brodawczak[b] |
| | | Brodawka łojotokowa |
| | Niezbyt często | Nowy czerniak pierwotny |
| | | Włókniaki starcze |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Bardzo często | Neutropenia |
| | Często | Niedokrwistość |
| | | Małopłytkowość |
| | | Leukopenia |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Niezbyt często | Nadwrażliwość[c] |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Bardzo często | Zmniejszony apetyt |
| | | Odwodnienie |
| | | Hiponatremia |
| | | Hipofosfatemia |
| | | Hiperglikemia |
| Zaburzenia układu nerwowego | Bardzo często | Ból głowy |
| | | Zawroty głowy |
| Zaburzenia oka | Często | Nieostre widzenie |
| | | Zaburzenia widzenia |
| | Niezbyt często | Chorioretinopatia |
| | | Zapalenie błony naczyniowej oka |
| | | Odwarstwienie siatkówki |
| | | Obrzęk wokół oczu |
| Zaburzenia serca | Często | Zmniejszenie frakcji wyrzutowej |
| | Niezbyt często | Bradykardia |
| | Nieznana | Zapalenie mięśnia sercowego |
| Zaburzenia naczyniowe | Bardzo często | Nadciśnienie tętnicze |
| | | Krwotok[d] |
| | Często | Obniżenie ciśnienia tętniczego |
| | | Obrzęk w wyniku niedrożności naczyń chłonnych |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Bardzo często | Kaszel |
| | Często | Duszność |
| | | Zapalenie płuc |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Bardzo często | Ból brzucha |
| | | Zaparcie |
| | | Biegunka |
| | | Nudności |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania (wszystkie stopnie) | Działania niepożądane |
|---|---|---|
| | | Wymioty |
| | Często | Suchość jamy ustnej |
| | | Zapalenie jamy ustnej |
| | Niezbyt często | Zapalenie trzustki |
| | | Perforacja przewodu pokarmowego |
| | | Zapalenie okrężnicy |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | Bardzo często | Suchość skóry |
| | | Świąd |
| | | Wysypka |
| | | Zaczerwienienie |
| | Często | Trądzikopodobne zapalenie skóry |
| | | Rogowacenie starcze |
| | | Nocne poty |
| | | Nadmierne rogowacenie |
| | | Łysienie |
| | | Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa |
| | | Zmiany skórne |
| | | Nadmierne pocenie się |
| | | Zapalenie tkanki podskórnej |
| | | Pęknięcia skóry |
| | | Reakcja nadwrażliwości na światło |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** | Bardzo często | Ból stawów |
| | | Ból mięśni |
| | | Ból w kończynie |
| | | Skurcze mięśni |
| **Zaburzenia nerek i dróg moczowych** | Często | Niewydolność nerek |
| | Niezbyt często | Zapalenie nerek |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | Bardzo często | Uczucie zmęczenia |
| | | Dreszcze |
| | | Osłabienie |
| | | Obrzęki obwodowe |
| | | Gorączka |
| | Często | Zapalenie błony śluzowej |
| | | Choroba grypopodobna |
| | | Obrzęk twarzy |
| **Badania diagnostyczne** | Bardzo często | Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej |
| | | Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej |
| | Często | Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi |
| | | Zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy |
| | | Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi |

a cu SCC: SCC, SCC skóry, SCC in situ (choroba Bowena) i rogowiak kolczystokomórkowy

b Brodawczak, brodawczak skóry

c W tym nadwrażliwość na leki

d Krwawienie z różnych miejsc, w tym krwawienie śródczaszkowe i krwawienie powodujące zgon

Szczególne populacje pacjentów

*Pacjenci w podeszłym wieku*

Spośród wszystkich pacjentów ze zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa otrzymującej monoterapię dabrafenibem (n = 578) 22% było w wieku 65 lat lub starszych, a 6% było w wieku 75 lat lub starszych. W porównaniu z osobami młodszymi (< 65 lat), wśród osób w wieku ≥ 65 lat częściej występowały reakcje, które prowadziły do zmniejszenia dawki badanego leku (22% versus 12%) lub do przerwania leczenia (39% versus 27%). Ponadto, w grupie pacjentów w podeszłym wieku występowały działania niepożądane o większym nasileniu w porównaniu z grupą pacjentów młodszych (41% versus 22%). Nie zaobserwowano ogólnych różnic w skuteczności pomiędzy tymi pacjentami i osobami młodszymi.

W zbiorczej populacji poddanej ocenie bezpieczeństwa, w której dabrafenib był podawany w skojarzeniu z trametynibem (n=641) 180 pacjentów (28%) było w wieku ▫ 65 lat, 150 pacjentów (8%) było w wieku ▫ 75 lat. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AE) był podobny wśród osób w wieku < 65 lat i osób ▫ 65 lat we wszystkich badaniach. Istniało większe prawdopodobieństwo, że pacjenci w wieku ▫ 65 lat doświadczą ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) i zdarzeń niepożądanych (AE) prowadzących do trwałego odstawienia produktu leczniczego, zmniejszenia jego dawki i przerwania leczenia niż pacjenci w wieku < 65 lat.

### 4.3.12.7 Kompetencje personelu

Leczenie dabrafenibem powinien rozpoczynać i nadzorować wykwalifikowany lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

## 4.3.13 Trametynib

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące trametynibu. Dane dotyczące analizowanej technologii opcjonalnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W podsumowano charakterystykę trametynibu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Leku Mekinist®].

**Tab. 65. Charakterystyka komparatorów — trametynib.**

| | |
|---|---|
| **Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN** | Mekinist, tabl. powl., 0,5 mg, 30 szt., kod GTIN: 05909991141813<br>Mekinist, tabl. powl., 2 mg, 30 szt., kod GTIN: 05909991141851 |
| **Kod ATC** | L01XE25 |
| **Substancja czynna** | Trametynib |
| **Wskazanie** | Trametynib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600. |

| | |
|---|---|
| **Dawkowanie** | Zalecana dawka trametynibu, stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem, wynosi 2 mg raz na dobę. Zalecana dawka dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z trametynibem wynosi 150 mg dwa razy na dobę. |
| **Droga podania** | Doustnie |
| **Mechanizm działania na podstawie ChPL** | Trametynib jest odwracalnym, wysoce selektywnym, allosterycznym inhibitorem aktywacji i aktywności kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MEK1 i MEK2) regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi. Białka MEK są komponentami szlaku sygnałowego kinaz regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ERK). W czerniaku i w innych nowotworach szlak ten jest często aktywowany przez białka powstałe w wyniku mutacji genu BRAF, które aktywują kinazy MEK. Trametynib hamuje aktywację kinaz MEK przez białka BRAF i hamuje aktywność kinaz MEK. Trametynib hamuje wzrost linii komórkowej czerniaka z mutacją BRAF V600 i wykazuje działanie przeciwnowotworowe w modelach zwierzęcych czerniaka z mutacją BRAF V600. |

*Źródło: ChPL Leku Mekinist*

### 4.3.13.1 Zarejestrowane wskazania

Trametynib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600.

Nie wykazano skuteczności klinicznej monoterapii trametynibu u pacjentów, u których wystąpiła progresja podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF.

### 4.3.13.2 Dawkowanie i sposób podania

Przed podaniem trametynibu, u pacjentów należy potwierdzić przy użyciu zwalidowanego testu obecność mutacji genu BRAF V600.

Dawkowanie

Zalecana dawka trametynibu, stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem, wynosi 2 mg raz na dobę. Zalecana dawka dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z trametynibem wynosi 150 mg dwa razy na dobę.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki trametynibu można ją przyjąć, jeżeli do czasu przyjęcia następnej dawki pozostało więcej niż 12 godzin.

W przypadku pominięcia dawki dabrafenibu, gdy trametynib jest podawany w skojarzeniu z dabrafenibem, dawkę dabrafenibu należy przyjąć tylko w sytuacji, gdy do kolejnej wyznaczonej dawki pozostaje więcej niż 6 godzin.

Czas trwania leczenia

Leczenie trametynibem należy kontynuować do czasu, kiedy pacjent nie odnosi już korzyści z leczenia lub do czasu wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności.

Modyfikacja leczenia

Postępowanie w razie wystąpienia działań niepożądanych może wymagać zmniejszenia dawki, przerwania leczenia lub zakończenia leczenia (patrz Tab. 66, Tab. 67).

Nie zaleca się modyfikacji dawkowania w przypadku takich działań niepożądanych jak rak płaskonabłonkowy skóry (cuSCC) lub nowy czerniak pierwotny.

**Tab. 66. Zalecane zmniejszanie dawek trametynibu.**

| Dawka | Dawka trametynibu<br>Stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem | Dawka dabrafenibu<br>Tylko, gdy lek jest stosowany w skojarzeniu z trametynibem |
|---|---|---|
| Dawka początkowa | 2 mg raz na dobę | 150 mg dwa razy na dobę |
| 1-sze zmniejszenie dawki | 1,5 mg raz na dobę | 100 mg dwa razy na dobę |
| 2-gie zmniejszenie dawki | 1 mg raz na dobę | 75 mg dwa razy na dobę |
| 3-cie zmniejszenie dawki (tylko leczenie skojarzone) | 1 mg raz na dobę | 50 mg dwa razy na dobę |
| Nie zaleca się stosowania dawki trametynibu mniejszej niż 1 mg raz na dobę, niezależnie od tego, czy lek jest stosowany w monoterapii, czy w skojarzeniu z dabrafenibem. Nie zaleca się stosowania dawki dabrafenibu mniejszej niż 50 mg dwa razy na dobę, gdy lek jest stosowany w skojarzeniu z trametynibem. | | |

**Tab. 67. Schemat modyfikacji dawkowania w zależności od stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych.**

| Stopień (CTC-AE)* | Zalecana modyfikacja dawkowania trametynibu<br>Stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem. |
|---|---|
| Stopień 1 lub stopień 2 (tolerowane) | Kontynuować leczenie i monitorować pacjenta odpowiednio do wskazań klinicznych. |
| Stopień 2 (nietolerowane) lub stopień 3 | Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0-1, a następnie zredukować dawkę o jeden poziom przy ponownym rozpoczynaniu leczenia. |
| Stopień 4 | Całkowicie przerwać leczenie lub wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0-1, a następnie zredukować dawkę o jeden poziom przy ponownym rozpoczynaniu leczenia. |

* Nasilenie klinicznych zdarzeń niepożądanych oceniane według wspólnych kryteriów terminologii dla zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTC-AE) w wersji 4.0

Gdy działania niepożądane u danego pacjenta poddają się skutecznie leczeniu, wówczas można rozważyć ponowne zwiększenie dawek z zastosowaniem takich samych stopni modyfikacji dawkowania. Dawka trametynibu nie powinna być większa niż 2 mg raz na dobę.

Jeśli podczas leczenia trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem wystąpią objawy toksyczności związane z leczeniem, wówczas należy jednocześnie zmniejszyć dawki obu leków, okresowo przerwać leczenie lub odstawić leki na stałe. Wyjątki, w których konieczne są modyfikacje dawkowania tylko jednego z dwóch leków opisano szczegółowo poniżej dla gorączki, zapalenia błony naczyniowej oka, nowotworów złośliwych z mutacją RAS poza lokalizacją na skórze i wydłużenia odstępu QT (związanych głównie z dabrafenibem), zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF), niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO), oddzielenia się nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED) i choroby śródmiąższowej płuc (ILD)/zapalenia płuc (związanych głównie z trametynibem).

Pacjenci ras innych niż rasa kaukaska

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania trametynibu u pacjentów ras innych niż rasa kaukaska. Brak dostępnych danych.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów w wieku > 65 lat. Częstsze modyfikacje dawkowania (patrz Tabele 1 i 2 powyżej) mogą być konieczne u pacjentów w wieku > 65 lat.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności stosowania trametynibu u dzieci i młodzieży (w wieku < 18 lat). Dane nie są dostępne. Badania na młodych osobnikach zwierząt wykazały występowanie działań niepożądanych trametynibu, których nie obserwowano u osobników dorosłych.

Sposób podawania

Trametynib należy przyjmować doustnie i popić pełną szklanką wody. Tabletek nie należy przegryzać ani rozgniatać. Trametynib należy przyjmować między posiłkami, co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po posiłku.

Zaleca się przyjmowanie dawki trametynibu mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Gdy trametynib i dabrafenib są przyjmowane w leczeniu skojarzonym, dawkę trametynibu przyjmowaną raz na dobę należy zażywać codziennie o tej samej porze, jednocześnie z poranną albo wieczorną dawką dabrafenibu.

Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty po przyjęciu trametynibu, nie powinien on przyjmować dawki ponownie, tylko przyjąć kolejną zaplanowaną dawkę.

Należy zapoznać się z informacjami o sposobie podawania dabrafenibu prezentowanymi w ChPL dabrafenibu, gdy lek ten jest stosowany w skojarzeniu z trametynibem.

### 4.3.13.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej.

Kod ATC: L01XE25

Mechanizm działania

Trametynib jest odwracalnym, wysoce selektywnym, allosterycznym inhibitorem aktywacji i aktywności kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MEK1 i MEK2) regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi. Białka MEK są komponentami szlaku sygnałowego kinaz regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ERK). W czerniaku i w innych nowotworach szlak ten jest często aktywowany przez białka powstałe w wyniku mutacji genu BRAF, które aktywują kinazy MEK. Trametynib hamuje aktywację kinaz MEK przez białka BRAF i hamuje aktywność kinaz MEK. Trametynib hamuje wzrost linii komórkowej czerniaka z mutacją BRAF V600 i wykazuje działanie przeciwnowotworowe w modelach zwierzęcych czerniaka z mutacją BRAF V600.

Leczenie skojarzone z dabrafenibem

Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne w BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Zatem trametynib i dabrafenib hamują dwie kinazy tego szlaku, MEK i RAF, i dlatego ich skojarzenie zapewnia jednoczesne zahamowanie szlaku. Skojarzenie trametynibu z dabrafenibem wykazało działanie

przeciwnowotworowe w liniach komórek czerniaka z mutacją BRAF V600 in vitro i opóźnia wytworzenie oporności in vivo w heteroprzeszczepach czerniaka z mutacją BRAF V600.

### 4.3.13.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

### 4.3.13.5 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych dotyczących monoterapii trametynibem odnotowano jeden przypadek przypadkowego przedawkowania; pojedyncza dawka wynosiła 4 mg. Nie zgłaszano zdarzeń niepożądanych w następstwie tego przedawkowania. W badaniach klinicznych z leczeniem skojarzonym trametynibem i dabrafenibem 11 pacjentów zgłosiło przedawkowanie trametynibu (4 mg); nie zgłoszono żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE). Nie istnieje swoiste leczenie w razie przedawkowania. W razie przedawkowania u pacjenta należy zastosować leczenie objawowe oraz odpowiednie monitorowanie.

### 4.3.13.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo monoterapii trametynibem oceniano w zbiorczej populacji obejmującej 329 pacjentów z czerniakiem z przerzutami leczonych trametynibem w dawce 2 mg raz na dobę. Spośród tych pacjentów, 211 pacjentów leczono trametynibem z powodu czerniaka z mutacją BRAF V600 w ramach otwartego, randomizowanego badania fazy III. Najczęstsze działania niepożądane trametynibu (≥ 20%) obejmowały wysypkę, biegunkę, zmęczenie, obrzęki obwodowe, nudności i trądzikowe zapalenie skóry.

Bezpieczeństwo stosowania trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem oceniano w 2 badaniach III fazy, MEK115306 i MEK116513, w których przeprowadzono analizę bezpieczeństwa stosowania trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem odpowiednio u 209 i 350 pacjentów z nieoperacyjnym lub rozsianym czerniakiem z mutacją BRAF V600, którym podawano leczenie skojarzone trametynibem (2 mg raz na dobę i dabrafenibem (150 mg dwa razy na dobę) (patrz punkt 5.1 leczenie skojarzone). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥ 20%) leczenia skojarzonego trametynibem i dabrafenibem były: gorączka, uczucie zmęczenia, nudności, ból głowy, dreszcze, biegunka, wysypka, bóle stawów, nadciśnienie, wymioty i kaszel.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione poniżej są uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację:

- Bardzo często ≥1/10.
- Często od ≥1/100 do <1/10.
- Niezbyt często od ≥1/1000 do <1/100.
- Rzadko od ≥1/10 000 do <1/1000.

- Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Kategorie przypisano według bezwzględnej częstości występowania na podstawie danych z badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Leczenie skojarzone trametynibem i dabrafenibem

**Tab. 68. Działania niepożądane występujące w dwóch randomizowanych badaniach III fazy z leczeniem skojarzonym, MEK115306 (n=209) i MEK116513a (n=350).**

| Klasyfikacja układów narządowych | Częstość występowania (wszystkie stopnie) | Działania niepożądane |
|---|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Bardzo często | Zakażenie układu moczowego |
| | | Zapalenie części nosogardzieli |
| | Często | Zapalenie tkanki łącznej |
| | | Zapalenie mieszków włosowych |
| | | Zanokcica |
| | | Wysypka krostkowa |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | Często | Rak płaskonabłonkowy skóry[b] |
| | | Brodawczak[c] |
| | | Brodawka łojotokowa |
| | | Włókniaki starcze |
| | Niezbyt często | Nowy czerniak pierwotny |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Bardzo często | Neutropenia |
| | Często | Niedokrwistość |
| | | Małopłytkowość |
| | | Leukopenia |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Niezbyt często | Nadwrażliwość na leki |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Bardzo często | Zmniejszony apetyt |
| | Często | Odwodnienie |
| | | Hiponatremia |
| | | Hipofosfatemia |
| | | Hiperglikemia |
| Zaburzenia układu nerwowego | Bardzo często | Ból głowy |
| | | Zawroty głowy |
| Zaburzenia oka | Często | Nieostre widzenie |
| | | Zaburzenia widzenia |
| | Niezbyt często | Chorioretinopatia |
| | | Zapalenie błony naczyniowej oka |
| | | Odwarstwienie siatkówki |
| | | Obrzęk wokół oczu |
| Zaburzenia serca | Często | Zmniejszenie frakcji wyrzutowej |
| | | Bradykardia |
| | Niezbyt często | Zapalenie mięśnia sercowego |
| Zaburzenia naczyniowe | Bardzo często | Nadciśnienie tętnicze |
| | | Krwotok[d] |
| | Często | Obniżenie ciśnienia tętniczego |

| Klasyfikacja układów narządowych | Częstość występowania (wszystkie stopnie) | Działania niepożądane |
|---|---|---|
| | Niezbyt często | Obrzęk w wyniku niedrożności naczyń chłonnych[a] |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Bardzo często | Kaszel |
| | Często | Duszność |
| | Niezbyt często | Zapalenie płuc |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Bardzo często | Ból brzucha |
| | | Zaparcie |
| | | Biegunka |
| | | Nudności |
| | | Wymioty |
| | Często | Suchość jamy ustnej |
| | | Zapalenie jamy ustnej |
| | Niezbyt często | Zapalenie trzustki |
| | | Perforacja przewodu pokarmowego |
| | | Zapalenie okrężnicy |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Bardzo często | Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej |
| | | Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej |
| | Często | Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi |
| | | Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Bardzo często | Suchość skóry |
| | | Świąd |
| | | Wysypka |
| | | Trądzikopodobne zapalenie skóry |
| | Często | Zaczerwienienie |
| | | Rogowacenie starcze |
| | | Nocne poty |
| | | Nadmierne rogowacenie |
| | | Łysienie |
| | | Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa |
| | | Zmiany skórne |
| | | Nadmierne pocenie się |
| | | Zapalenie tkanki podskórnej |
| | | Pęknięcia skóry |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bardzo często | Ból stawów |
| | | Ból mięśni |
| | | Ból w kończynie |
| | Często | Skurcze mięśni[a] |
| | | Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Niezbyt często | Niewydolność nerek[a] |
| | | Zapalenie nerek |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo często | Uczucie zmęczenia |
| | | Dreszcze |
| | | Osłabienie |
| | | Obrzęki obwodowe |

| Klasyfikacja układów narządowych | Częstość występowania (wszystkie stopnie) | Działania niepożądane |
|---|---|---|
| | | Gorączka |
| | | Zapalenie błony śluzowej |
| | | Choroba grypopodobna |
| | | Obrzęk twarzy |
| Badania diagnostyczne | Często | Zmniejszenie częstości akcji serca |

a Profil bezpieczeństwa w badaniu MEK116513 jest na ogół podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanym w badaniu MEK115306 z następującymi wyjątkami: 1) następujące działania niepożądane mają wyższą kategorię częstości w porównaniu z badaniem MEK115306: skurcze mięśni (bardzo często); niewydolność nerek i obrzęk spowodowany niedrożnością naczyń chłonnych (często); ostra niewydolność nerek (niezbyt często); 2) w badaniu MEK116513 obserwowano następujące działania niepożądane, które nie wystąpiły w badaniu MEK115306: niewydolność serca, dysfunkcja lewej komory, choroba śródmiąższowa płuc, rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (niezbyt często).

b cu SCC: SCC skóry, SCC in situ (choroba Bowena) i rogowiak kolczystokomórkowy

c Brodawczak, brodawczak skóry

d Krwawienie z różnych miejsc, w tym krwawienie śródczaszkowe i krwawienie powodujące zgon

Nowe nowotwory złośliwe, skórne i nieskórne, mogą wystąpić, gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem.

Specjalne grupy pacjentów

*Pacjenci w podeszłym wieku*

W badaniu fazy III z udziałem pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami (n = 211), 49 pacjentów (23%) było w wieku ≥ 65 lat, a 9 pacjentów (4%) w wieku ≥ 75 lat. Odsetek pacjentów, u których występowały zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane był podobny u pacjentów wieku < 65 lat i ≥ 65 lat. Pacjenci w wieku ≥ 65 lat byli bardziej narażeni na występowanie zdarzeń niepożądanych prowadzących do całkowitego zaprzestania leczenia produktem leczniczym, zmniejszenia dawki i przerwania leczenia niż pacjenci w wieku < 65 lat.

W badaniach III fazy MEK115306 (n = 209) i MEK116513 (n = 350), w których trametynib był podawany w skojarzeniu z dabrafenibem pacjentom z nieoperacyjnym lub z rozsianym czerniakiem, odpowiednio 56 pacjentów (27%) i 77 pacjentów (22%) było w wieku ≥ 65 lat; odpowiednio 11 pacjentów (5%) i 21 pacjentów (6%) było w wieku ≥ 75 lat. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AE) był podobny wśród osób w wieku < 65 lat i osób ≥ 65 lat w obu badaniach. Istniało większe prawdopodobieństwo, że pacjenci w wieku ≥ 65 lat doświadczą ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) i zdarzeń niepożądanych (AE) prowadzących do trwałego odstawienia produktu leczniczego, zmniejszenia jego dawki i przerwania leczenia niż pacjenci w wieku < 65 lat.

## 4.3.13.7 Kompetencje personelu

Leczenie trametynibem powinien rozpoczynać i nadzorować wykwalifikowany lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to ciągłe monitorowanie bilansu korzyści/ryzyka dla danego produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

## 4.3.14 Gemcytabina

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące gemcytabiny. Dane dotyczące analizowanej technologii opcjonalnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W podsumowano charakterystykę gemcytabiny, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Leku Gemcitabinum Accord®].

**Tab. 69. Charakterystyka komparatorów — gemcytabina.**

| | |
|---|---|
| **Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN** | Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml, kod GTIN: 05909990976089<br>Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.po 2 ml, kod GTIN: 05909990976072<br>Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.po 20 ml, kod GTIN: 05909990976102 |
| **Kod ATC** | L01BC05 |
| **Substancja czynna** | Chlorowodorek gemcytabiny |
| **Wskazanie** | Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.<br>Gemcytabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.<br>Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stopniu sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii.<br>Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu.<br>Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, u których wystąpił nawrót po uzupełniającej lub neoadiuwantowej chemioterapii. Wcześniejsza chemioterapia powinna zawierać antracykliny, chyba że istnieją kliniczne przeciwwskazania do ich stosowania. |
| **Dawkowanie** | <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u><br>*Monoterapia*<br>Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m2 pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można zastosować zmniejszoną dawkę w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.<br>Terapia skojarzona<br>Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1250 mg/m2 pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Cisplatynę w dawce 75 do 100 mg/m2 pc. podawano raz na 3 tygodnie. |

| | |
|---|---|
| **Droga podania** | Dożylnie |
| **Mechanizm działania na podstawie ChPL** | Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia).<br>W ten sam sposób niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. Zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w nić DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawy wydłużającej się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd, po czym dalsza synteza DNA zostaje całkowicie zahamowana (maskowane terminacji łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, tzw. apoptozy. |

*Źródło: ChPL Leku Gemcitabinum Accord*

### 4.3.14.1 Zarejestrowane wskazania

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentów z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

Gemcytabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.

Gemcytabina w skojarzeniu z cisplatyną, wskazana jest, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów o stopniu sprawności 2 można rozważyć stosowanie gemcytabiny w monoterapii.

Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatyną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny i co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu.

Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, u których wystąpił nawrót po uzupełniającej lub neoadiuwantowej chemioterapii. Wcześniejsza chemioterapia powinna zawierać antracykliny, chyba że istnieją kliniczne przeciwwskazania do ich stosowania.

### 4.3.14.2 Dawkowanie i sposób podania

Gemcytabina może być przepisana wyłącznie przez lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Zalecane dawkowanie

Niedrobnokomórkowy rak płuca

*Monoterapia*

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000 mg/m2 pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. Produkt podaje się raz w tygodniu przez 3 tygodnie, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można zastosować zmniejszoną dawkę w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.

*Terapia skojarzona*

Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1250 mg/m2 pc. we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1. i 8. dniu 21-dniowego cyklu leczenia. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można rozważyć zmniejszenie dawki w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu. Cisplatynę w dawce 75 do 100 mg/m2 pc. podawano raz na 3 tygodnie.

Monitorowanie i modyfikacja dawki w zależności od wystąpienia objawów toksyczności

W celu wykrycia objawów toksyczności niehematologicznej, należy okresowo wykonywać badania czynności wątroby i nerek.

Produkt leczniczy Gemcitabinum Accord zawiera 440 mg bezwodnego etanolu na 1 ml koncentratu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką.

W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez pacjenta można zastosować zmniejszoną dawkę w każdym kolejnym cyklu lub podczas jego trwania. W przypadku wystąpienia objawów ciężkiej toksyczności niehematologicznej (stopnia 3. lub 4.) z wyjątkiem nudności i (lub) wymiotów, należy wstrzymać leczenie gemcytabiną lub zmniejszyć dawkę, zależnie od decyzji lekarza. Na podstawie decyzji lekarza leczenie można odroczyć do czasu ustąpienia toksyczności.

Zalecenia dotyczące dostosowania dawki cisplatyny, karboplatyny i paklitakselu w leczeniu skojarzonym zawarte są w charakterystykach tych produktów leczniczych.

Modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej

*Rozpoczęcie cyklu*

We wszystkich wskazaniach przed podaniem każdej dawki należy u pacjenta oznaczyć liczbę płytek krwi i granulocytów. Przed rozpoczęciem cyklu bezwzględna liczba granulocytów powinna wynosić nie mniej niż 1500 komórek (x 106/l), a liczba płytek krwi nie mniej niż 100 000 (x 106/l).

*Podczas cyklu*

Modyfikacji dawki gemcytabiny w czasie trwania cyklu należy dokonywać zgodnie z poniższymi tabelami:

**Tab. 70. Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną w czasie trwania cyklu leczenia raka pęcherza, niedrobnokomórkowego raka płuca i raka trzustki.**

| Bezwzględna liczba granulocytów (x $10^6$/l) | | Liczba płytek krwi (x $10^6$/l) | Procent standardowej dawki produktu Gemcitabinum Accord (%) |
|---|---|---|---|
| > 1000 | i | > 100 000 | 100 |
| 500-1000 | lub | 50 000-100 000 | 75 |
| < 500 | lub | < 50 000 | pominąć dawkę* |

* Nie należy podawać pominiętej dawki w czasie trwania cyklu, dopóki bezwzględna liczba granulocytów nie osiągnie wartości co najmniej 500 komórek (x 106/l), a liczba płytek krwi co najmniej 50 000 (x 106/l).

Sposób podania

Gemcytabina jest dobrze tolerowana podczas wlewu i może być stosowana u pacjentów ambulatoryjnych. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć wlew do innego naczynia krwionośnego. Po zakończeniu wlewu należy uważnie kontrolować stan pacjenta.

Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby*

Gemcytabinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, ponieważ dane uzyskane w badaniach klinicznych nie są wystarczające, aby określić zalecenia dotyczące dawkowania w tej populacji pacjentów.

*Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)*

Gemcytabina jest dobrze tolerowana przez pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Nie ma dowodów wskazujących, że poza ogólnymi zaleceniami, konieczna jest modyfikacja dawki leku u osób w podeszłym wieku.

*Dzieci i młodzież (< 18 lat)*

Nie zaleca się stosowania gemcytabiny u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Należy zwrócić uwagę, iż roztwór jest w postaci koncentratu (100 mg/ml), w przypadku jego zastosowania w postaci nierozcieńczonej może wystąpić zagrażające życiu przedawkowanie.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji przed podaniem musi być rozcieńczony.

Całkowita ilość koncentratu gemcytabiny do sporządzania roztworu do infuzji wymagana dla indywidualnego pacjenta powinna być rozcieńczona sterylnym roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do uzyskania końcowego stężenia od 0,1 do 9 mg/ml.

## 4.3.14.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, analogi pirymidyny.

Kod ATC: L01BC05.

Mechanizm działania

Metabolizm komórkowy i mechanizm działania: Gemcytabina (dFdC), jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do

aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP. Difosforan (dFdCDP) hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan (dFdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia).

W ten sam sposób niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. Zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP w nić DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawy wydłużającej się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd, po czym dalsza synteza DNA zostaje całkowicie zahamowana (maskowane terminacji łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, tzw. apoptozy.

### 4.3.14.4 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Karmienie piersią.

### 4.3.14.5 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania gemcytabiny. Dawki do 5700 mg/m2 pc., podawane we wlewie dożylnym, w ciągu 30 minut w odstępach dwutygodniowych, były toksyczne w stopniu akceptowalnym klinicznie. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy uważnie kontrolować stan pacjenta, wykonywać badania krwi monitorując liczbę krwinek i zastosować leczenie wspomagające, jeśli konieczne.

### 4.3.14.6 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leczenia gemcytabiną należą: nudności z wymiotami lub bez wymiotów, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT lub AlAT) i fosfatazy zasadowej zgłaszane u około 60% pacjentów, białkomocz i krwiomocz zgłaszane u około 50% pacjentów, duszność zgłaszana u 10 do 40% pacjentów (częściej u pacjentów z rakiem płuc), uczuleniowa wysypka skórna występująca u około 25% pacjentów i alergiczna wysypka z towarzyszącym świądem u 10% pacjentów.

Częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych zależne są od dawki, szybkości wlewu i długości przerw między podaniem kolejnych dawek (patrz punkt 4.4). Działania niepożądane, które powodują konieczność ograniczenia dawki to zmniejszenie liczby trombocytów, leukocytów i granulocytów.

*Dane z badań klinicznych*

Ocena częstości: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 i < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 i < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 i < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tab. 71. Częstość występowania działań niepożądanych podczas badań klinicznych.**

| Układ, narząd | Częstość |
|---|---|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Bardzo często<br>• Leukocytopenia (neutropenia stopnia 3.<br>= 19,3%; stopnia 4. = 6%)<br>Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest zazwyczaj łagodne lub umiarkowane i wpływa przede wszystkim na liczbę granulocytów<br>• Trombocytopenia<br>• Niedokrwistość<br>Często<br>• Gorączka neutropeniczna<br>Bardzo rzadko<br>• Trombocytoza<br>• Mikroangiopatia zakrzepowa |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Bardzo rzadko<br>• Reakcja rzekomoanafilaktyczna |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Często<br>• Zakażenia<br>Częstość nieznana<br>• Posocznica |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Często<br>• Brak łaknienia |
| Zaburzenia układu nerwowego | Często<br>• Ból głowy<br>• Bezsenność<br>• Senność<br>Niebyt często<br>• Udar naczyniowy mózgu<br>Bardzo rzadko<br>• Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii |
| Zaburzenia serca | Niezbyt często<br>• Zaburzenia rytmu serca, przeważnie nadkomorowe<br>• Niewydolność serca<br>Rzadko<br>• Zawał mięśnia sercowego |
| Zaburzenia naczyniowe | Rzadko<br>• Kliniczne objawy zapalenia naczyń obwodowych i zgorzel<br>• Niedociśnienie tętnicze krwi<br>Bardzo rzadko<br>• Zespół przesiąkania włośniczek |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Bardzo często<br>• Duszność - zazwyczaj łagodna i szybko przemijająca bez konieczności leczenia<br>Często<br>• Kaszel<br>• Zapalenie błony śluzowej nosa<br>Niezbyt często<br>• Śródmiąższowe zapalenie płuc<br>• Skurcz oskrzeli - zazwyczaj łagodny i przemijający, ale może wymagać zastosowania leczenia pozajelitowego<br>Rzadko<br>• Obrzęk płuc<br>• Zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Bardzo często<br>• Wymioty<br>• Nudności<br>Często |

| | |
|---|---|
| | • Biegunka<br>• Zapalenie i owrzodzenie jamy ustnej<br>• Zaparcie<br>Bardzo rzadko<br>• Niedokrwienne zapalenie okrężnicy |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Bardzo często<br>• Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT iAlAT) i fosfatazy zasadowej<br>Często<br>• Zwiększenie stężenia bilirubiny<br>Niezbyt często<br>• Ciężka hepatotoksyczność, w tym niewydolność wątroby i zgon<br>Rzadko<br>• Zwiększenie aktywności γ-glutamylotransferazy (GGT) |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Bardzo często<br>• Wysypka uczuleniowa często z towarzyszącym świądem<br>• Łysienie<br>Często<br>• Świąd<br>• Potliwość<br>Rzadko<br>• Ciężkie reakcje skórne w tym łuszczenie się skóry i wysypka pęcherzowa<br>• Owrzodzenie<br>• Tworzenie się pęcherzyków i owrzodzeń<br>• Złuszczanie naskórka<br>Bardzo rzadko<br>• Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka<br>• Zespół Stevensa-Johnsona<br>Częstość nieznana<br>• Rzekome zapalenia tkanki łącznej<br>• Ostra uogólniona osutka krostkowa |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Często<br>• Ból pleców<br>• Ból mięśni |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Bardzo często<br>• Krwiomocz<br>• Łagodny białkomocz<br>Niezbyt często<br>• Niewydolność nerek<br>• Zespół hemolityczno-mocznicowy |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo często<br>• Objawy grypopodobne - najczęściej występujące objawy to gorączka, ból głowy, dreszcze, ból mięśni, osłabienie i brak łaknienia. Zgłaszano także: kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa, złe samopoczucie, potliwość i trudności z zasypianiem.<br>• Obrzęki i (lub) obrzęki obwodowe, w tym obrzęk twarzy. Obrzęki z reguły ustępują po przerwaniu leczenia.<br>Często<br>• Gorączka<br>• Osłabienie<br>• Dreszcze<br>Rzadko<br>• Reakcje w miejscu wstrzyknięcia - przeważnie łagodne |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | Rzadko<br>• Toksyczność radioterapii<br>• Nawrót objawów popromiennych |

### 4.3.14.7 Kompetencje personelu

Gemcytabina może być przepisana wyłącznie przez lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych.

## 4.3.15 Winorelbina

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące winorelbiny. Dane dotyczące analizowanej technologii opcjonalnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W podsumowano charakterystykę winorelbiny, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Leku Vinorelbine Accord®].

**Tab. 72. Charakterystyka komparatorów — winorelbina.**

| | |
|---|---|
| **Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN** | Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 1 ml, kod GTIN: 05909991314439<br>Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, kod GTIN: 05909991314446 |
| **Kod ATC** | L01C A04 |
| **Substancja czynna** | Winorelbina |
| **Wskazanie** | Winorelbina jest wskazana do stosowania u osób dorosłych w leczeniu:<br>- w monoterapii pacjentów z przerzutowym rakiem piersi (w stadium IV), jeśli stosowanie chemioterapii z użyciem antracyklin i taksanu nie powiodło się lub jest niewskazane,<br>- niedrobnokomórkowego raka płuc (III lub IV stadium). |
| **Dawkowanie** | Winorelbina musi być podawana pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii.<br>Niedrobnokomórkowy rak płuc<br>Zazwyczaj stosowana dawka winorelbiny w monoterapii to 25 - 30 mg/m² pc., raz na tydzień.<br>W terapii wielolekowej zwykle stosowana dawka (25 - 30 mg/m2 pc.) jest utrzymana, podczas gdy częstość podawania leku należy zmniejszyć, np. dzień 1. i 5. co 3 tygodnie lub dzień 1. i 8. co 3 tygodnie, zgodnie ze schematem leczenia. |
| **Droga podania** | Dożylnie |
| **Mechanizm działania na podstawie ChPL** | Winorelbina jest przeciwnowotworową substancją czynną z rodziny alkaloidów barwinka, ale w przeciwieństwie do wszystkich innych alkaloidów barwinka, jej część katarantynowa została strukturalnie zmodyfikowana. Na poziomie molekularnym, wpływa na dynamiczną równowagę tubuliny w mikrotubularnym układzie komórki. |

| | |
|---|---|
| | Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny i wiąże się preferencyjnie z mikrotubulami mitotycznymi, wpływając na aksonalne mikrotubule tylko w dużym stężeniu. Indukcja spiralizacji tubuliny jest mniejsza niż pod wpływem winkrystyny. Winorelbina blokuje mitozę w fazie G2-M, powodując śmierć komórki w interfazie lub następnej mitozie. |

*Źródło: ChPL Leku Vinorelbine Accord*

### 4.3.15.1 Zarejestrowane wskazania

Winorelbina jest wskazana do stosowania u osób dorosłych w leczeniu:

- w monoterapii pacjentów z przerzutowym rakiem piersi (w stadium IV), jeśli stosowanie chemioterapii z użyciem antracyklin i taksanu nie powiodło się lub jest niewskazane,
- niedrobnokomórkowego raka płuc (III lub IV stadium).

### 4.3.15.2 Dawkowanie i sposób podania

Winorelbina musi być podawana pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii.

Dawkowanie

*Niedrobnokomórkowy rak płuc*

Zazwyczaj stosowana dawka winorelbiny w monoterapii to 25 - 30 mg/m$^2$ pc., raz na tydzień.

W terapii wielolekowej zwykle stosowana dawka (25 - 30 mg/m2 pc.) jest utrzymana, podczas gdy częstość podawania leku należy zmniejszyć, np. dzień 1. i 5. co 3 tygodnie lub dzień 1. i 8. co 3 tygodnie, zgodnie ze schematem leczenia.

*Rak piersi z przerzutami*

Zazwyczaj stosowana dawka to 25 - 30 mg/m$^2$ pc., raz na tydzień.

Maksymalna tolerowana dawka przypadająca na jedno podanie: 35,4 mg/m$^2$ pc.

Maksymalna dawka całkowita przypadająca na jedno podanie: 60 mg.

*Pacjenci w podeszłym wieku*

W trakcie stosowania winorelbiny w praktyce klinicznej nie stwierdzono żadnych istotnych różnic wśród pacjentów w podeszłym wieku, jeżeli chodzi o odsetek odpowiedzi, choć nie można wykluczyć większej wrażliwości u części tych pacjentów.

Wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę winorelbiny.

*Modyfikacja dawki*

Metabolizm i klirens winorelbiny mają miejsce głównie w wątrobie: jedynie 18,5% zostaje wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Nie ma prospektywnych badań dotyczących wpływu zmian metabolizmu substancji czynnej na jej efekty farmakodynamiczne, w celu ustalenia wytycznych dotyczących zmniejszenia dawek winorelbiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby farmakokinetyka winorelbiny nie ulega zmianie.

Mimo to u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zastosowanie środka ostrożności w postaci zmniejszenia dawki do 20 mg/m$^2$ pc. i dokładnego kontrolowania parametrów hematologicznych.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Nie ma farmakokinetycznych podstaw do zmniejszenia dawki winorelbiny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

*Dzieci i młodzież*

Nie ma danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży, dlatego podanie winorelbiny nie jest zalecane w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

Wyłacznie do podawania dożylnego z zastosowaniem aparatury do infuzji, po odpowiednim rozcieńczeniu.

Podanie dooponowe jest przeciwwskazane.

Informacje dotyczące rozcieńczania produktu przed podaniem oraz warunki przechowywania.

Winorelbina może być podawana w powolnym bolusie (6-10 minut) po rozcieńczeniu w 20 - 50 ml soli fizjologicznej lub w roztworze glukozy 50 mg/ml (5%) lub w postaci krótkiego wlewu (20- 30 minut) po rozcieńczeniu w 125 ml soli fizjologicznej lub w roztworze glukozy 50 mg/ml (5%). Po podaniu, żyła musi zawsze zostać przepłukana 250 ml izotonicznego roztworu soli fizjologicznej.

## 4.3.15.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe. Alkaloidy roślinne i inne produkty pochodzenia naturalnego. Alkaloidy Vinca i analogi.

Kod ATC: L01C A04

Winorelbina jest przeciwnowotworową substancją czynną z rodziny alkaloidów barwinka, ale w przeciwieństwie do wszystkich innych alkaloidów barwinka, jej część katarantynowa została strukturalnie zmodyfikowana. Na poziomie molekularnym, wpływa na dynamiczną równowagę tubuliny w mikrotubularnym układzie komórki.

Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny i wiąże się preferencyjnie z mikrotubulami mitotycznymi, wpływając na aksonalne mikrotubule tylko w dużym stężeniu. Indukcja spiralizacji tubuliny jest mniejsza niż pod wpływem winkrystyny. Winorelbina blokuje mitozę w fazie G2-M, powodując śmierć komórki w interfazie lub następnej mitozie.

Bezpieczeństwo i skuteczność winorelbiny u dzieci i młodzieży nie zostały jeszcze w pełni ustalone. Dane kliniczne z badań fazy II z użyciem winorelbiny podawanej dożylnie 33 i 46 pacjentom pediatrycznym z nawracającymi guzami litymi, włączając mięsaka prążkowano komórkowego (rhabdomyosarcoma), inne mięsaki tkanek miękkich, mięsaka Ewinga, tłuszczakomięsaka, mięsaka maziówkowego, włókniakomięsaka, raka ośrodkowego układu

nerwowego, kostniakomięsaka i neuroblastoma, w dawkach od 30 do 33,75 mg/m2 w D1 i D8 co 3 tygodnie, lub raz w tygodniu przez 6 tygodni, co 8 tygodni, nie wykazały znaczącego działania klinicznego. Profil toksyczności były zbliżony do profilu zgłaszanego u dorosłych pacjentów.

## 4.3.15.4 Przeciwwskazania

Podanie dooponowe jest przeciwwskazane

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne alkaloidy barwinka lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Liczba granulocytów obojętnochłonnych poniżej 1500/mm$^3$ lub ciężkie zakażenie, trwające lub przebyte w ciągu ostatnich 2 tygodni.
- Liczba płytek krwi poniżej 100 000/mm$^3$.
- Karmienie piersią.
- Kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji.
- W połączeniu ze szczepionką przeciw żółtej febrze.

## 4.3.15.5 Przedawkowanie

*Objawy*

Przedawkowanie produktu Vinorelbine Accord może powodować hipoplazję szpiku kostnego, której czasem towarzyszy zakażenie, gorączka i porażenna niedrożność jelit.

*Postępowanie*

Zaleca się ogólne leczenie podtrzymujące w połączeniu z przetoczeniem krwi i podaniem antybiotyków o szerokim spektrum działania, zgodnie z kryterium lekarza.

*Antidotum*

Nie jest znane antidotum dla przedawkowania produktu Vinorelbine Accord.

## 4.3.15.6 Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane częściej niż sporadycznie, wymieniono poniżej i uszeregowano według klasyfikacji układów i narządów oraz częstotliwości występowania. Częstość definiowana jest w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do <1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych), według konwencji MedDRA dotyczącej częstości oraz klasyfikacji układów i narządów.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi produktu są: zahamowanie czynności szpiku kostnego z neutropenią, niedokrwistość, zaburzenia neurologiczne, toksyczność względem przewodu pokarmowego z nudnościami, wymiotami, zapaleniem jamy ustnej i zaparciami, przemijające zwiększenie parametrów czynnościowych wątroby, łysienie i miejscowe zapalenie żył.

Na podstawie doniesień po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu dodano inne działania niepożądane, zgodnie z klasyfikacją MedDRA (częstość nieznana).

Szczegółowe informacje dotyczące działań niepożądanych:

Działania podano zgodnie z klasyfikacją WHO (stopień 1=G1; stopień 2=G2; stopień 3=G3; stopień 4=G4; stopień 1-4=G1-4; stopień 1-2=G1-2; stopień 3-4=G3-4.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Często: Zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze o różnym umiejscowieniu (układ oddechowy, moczowy, pokarmowy, itp.), łagodne lub umiarkowane, zazwyczaj ustępujące po zastosowaniu odpowiedniego leczenia.

Niezbyt często: Ciężka posocznica z niewydolnością narządów wewnętrznych, posocznica.

Bardzo rzadko: Powikłana posocznica, niekiedy prowadząca do śmierci.

Częstość nieznana: Posocznica neutropeniczna, zakażenie w przebiegu neutropenii G3-4.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo często: Zahamowanie czynności szpiku kostnego, prowadzące głównie do neutropenii (G3: 24,3%; G4: 27,8%), ustępujące po 5 do 7 dniach; brak kumulacji w czasie. Niedokrwistość (G3-4: 7,4%).

Często: Trombocytopenia (G3-4: 2,5%), rzadko ciężka.

Częstość nieznana: Gorączka neutropeniczna, pancytopenia, leukopenia G1-4.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Częstość nieznana: Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, np. anafilaksja, wstrząs anafilaktyczny lub reakcje anafilaktoidalne.

Zaburzenia endokrynologiczne:

Częstość nieznana: Zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Rzadko: Ciężka hiponatremia.

Częstość nieznana: Jadłowstręt.

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często: Zaburzenia neurologiczne (G 3-4: 2,7%), w tym utrata głębokich odruchów ścięgnistych. Osłabienie kończyn dolnych zgłaszano w przypadku długotrwałej chemioterapii. Niezbyt często: Ciężkie parestezje z objawami czuciowymi i ruchowymi występują rzadko. Te działania niepożądane są zazwyczaj przemijające.

Częstość nieznana: Ból głowy, zawroty głowy, ataksja, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii.

Zaburzenia serca:

Rzadko: Choroba niedokrwienna serca (dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego czasem prowadzący do śmierci).

Bardzo rzadko: Tachykardia, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca.

Częstość nieznana: niewydolność serca.

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt często: Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie i uczucie zimna w kończynach. Rzadko: Ciężkie niedociśnienie tętnicze, zapaść.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: Podobnie jak w przypadku innych alkaloidów barwinka, podczas stosowania produktu Vinorelbine Accord może wystąpić duszność i skurcz oskrzeli.

Rzadko: Zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc, czasem prowadzącej do śmierci

Częstość nieznana: Kaszel G1-2, zespół ostrej niewydolności oddechowej, czasami prowadzący do śmierci, zatorowość płucna.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: Zapalenie jamy ustnej (G1-4: 15% podczas monoterapii produktem Vinorelbine Accord); nudności i wymioty (G3-4: 2,2%); leki przeciwwymiotne mogą zmniejszyć ich występowanie. Głównym objawem są zaparcia (G 3-4: 2,7%), które rzadko przechodzą w porażenną niedrożność jelit podczas stosowania produktu Vinorelbine Accord w monoterapii oraz (G3-4: 4,1%) w przypadku podawania produktu Vinorelbine Accord w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami.

Często: Biegunka, zazwyczaj łagodna do umiarkowanej.

Rzadko: Porażenna niedrożność jelit - leczenie można wznowić po przywróceniu prawidłowej motoryki jelit. Zgłaszano zapalenie trzustki.

Częstość nieznana: Krwawienie z przewodu pokarmowego, ciężka biegunka, ból brzucha.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Bardzo często: Zgłaszano przemijające zwiększenie parametrów czynnościowych wątroby

(G 1-2) bez objawów klinicznych (AspAT u 27,6% i AlAT u 29,3%).

Częstość nieznana: Zaburzenia czynności wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo często: Może wystąpić łysienie, zazwyczaj łagodne (G3-4: 4,1%, w przypadku podawania produktu Vinorelbine Accord jako jedynego chemioterapeutyku).

Rzadko: Podczas stosowania produktu Vinorelbine Accord zgłaszano uogólnione reakcje skórne.

Częstość nieznana: zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, przebarwienia skóry (serpentynowa hiperpigmentacja nadżylna).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Często: Ból stawów, w tym ból szczęki; ból mięśni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: Stany w miejscu podania mogą obejmować rumień, piekący ból, przebarwienie żyły i miejscowe zapalenie żył (G 3-4: 3,7% podczas stosowania produktu Vinorelbine Accord jako jedynego chemioterapeutyku).

Często: U pacjentów leczonych produktem Vinorelbine Accord zgłaszano występowanie osłabienia, zmęczenia, gorączki, bólu o różnym umiejscowieniu, w tym bólu w klatce piersiowej i bólu w obrębie guza.

Rzadko: Rzadko obserwowano miejscową martwicę. Prawidłowe ułożenie igły dożylnej lub cewnika i wstrzyknięcie w bolusie, a następnie przepłukanie żyły, może ograniczyć te działania.

Częstość nieznana: Dreszcze G1-2

Badania:

Częstość nieznana: Utrata masy ciała.

### 4.3.15.7 Kompetencje personelu

Winorelbina musi być podawana pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych.

## 4.3.16 Oksaliplatyna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące oksaliplatyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W **Tab. 73** podsumowano charakterystykę oksaliplatyny, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Oxaliplatinum Accord].

**Tab. 73. Charakterystyka komparatorów — oksaliplatyna.**

| | |
|---|---|
| **Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN** | Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml, kod GTIN: 05909990796151<br>Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml, kod GTIN: 05909990796168<br>Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 40 ml, kod GTIN: 05909990827206 |
| **Kod ATC** | L01XA03 |
| **Substancja czynna** | Oksaliplatyna |
| **Wskazanie** | Oksaliplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) jest wskazana do stosowania w:<br>• leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy III stopnia (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego;<br>• leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami. |
| **Dawkowanie** | Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym wynosi 85 mg/m² pc. dożylnie, co dwa tygodnie, przez 12 cykli (6 miesięcy). |

| | |
|---|---|
| | Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami wynosi 85 mg/m2 pc. dożylnie, co dwa tygodnie do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnego poziomu toksyczności.<br>Dawkę należy dostosować w zależności od tolerancji na produkt leczniczy.<br>Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed pochodnymi fluoropyrymidynowymi, np. 5-fluorouracylem.<br>Oksaliplatyna podawana jest w infuzji dożylnej 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.<br>Oksaliplatyna była stosowana głównie w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, podawanym w ciągłej infuzji dożylnej. W schemacie dawkowania 5-fluorouracylu co dwa tygodnie, stosowano podawanie zarówno w bolusie, jak i ciągłej infuzji dożylnej. |
| **Droga podania** | Podanie dożylne po rekonstytucji i rozcieńczeniu. |
| **Mechanizm działania na podstawie ChPL** | Oksaliplatyna jest substancją czynną o działaniu przeciwnowotworowym, należącą do nowej grupy leków, opartych na związkach platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-diaminocykloheksanem (DACH) oraz grupą szczawianową.<br>Oksaliplatyna jest pojedynczym enancjomerem (SP-4-2)-[(1R,2R)-cykloheksano-1,2-diamino-kN, kN'] [etanedioato(2-)-kO1, kO2] platyny.<br>Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum działania cytotoksycznego in vitro oraz działa przeciwnowotworowo in vivo w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka okrężnicy i odbytu u człowieka. Ponadto, oksaliplatyna wykazuje aktywność in vitro oraz in vivo w różnych modelach opornych na cisplatynę.<br>Zarówno in vitro, jak i in vivo obserwowano synergistyczne działanie cytotoksyczne podczas stosowania produktu leczniczego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem. |

*Źródło: ChPL Oxaliplatinum Accord*

### 4.3.16.1 Zarejestrowane wskazania

Oksaliplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) jest wskazana do stosowania w:

- leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy III stopnia (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego;
- leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami.

### 4.3.16.2 Dawkowanie i sposób podania

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/m2 pc. dożylnie, co dwa tygodnie do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnego poziomu toksyczności.

Dawkę należy dostosować w zależności od tolerancji na produkt leczniczy.

**Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed pochodnymi fluoropyrymidynowymi, np. 5-fluorouracylem.**

Oksaliplatyna podawana jest w infuzji dożylnej 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.

Oksaliplatyna była stosowana głównie w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, podawanym w ciągłej infuzji dożylnej. W schemacie dawkowania 5-fluorouracylu co dwa tygodnie, stosowano podawanie zarówno w bolusie, jak i ciągłej infuzji dożylnej.

Szczególne grupy pacjentów

*Zaburzenia czynności nerek*

Oksaliplatyny nie wolno podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 5.2). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek zalecana dawka oksaliplatyny wynosi 85 mg/m$^2$ pc.

*Niewydolność wątroby*

W badaniu I fazy z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia, częstość występowania oraz nasilenie zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych wydały się być związane z progresją choroby i stopniem pogorszenia wyników testów czynnościowych wątroby na początku obserwacji. Nie dokonano żadnej istotnej zmiany dawki produktu leczniczego w trakcie badań klinicznych u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby.

*Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich objawów toksyczności u pacjentów w wieku powyżej 65 lat podczas stosowania oksaliplatyny w monoterapii lub w skojarzeniu z 5-fluorouracylem. Dlatego, nie ma konieczności szczególnego dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

*Dzieci i młodzież*

Nie ma żadnych istotnych wskazań do stosowania oksaliplatyny u dzieci i młodzieży. Skuteczność oksaliplatyny w monoterapii guzów litych u dzieci i młodzieży nie została ustalona.

Sposób podawania

Oksaliplatyna podawana jest w infuzji dożylnej.

Podawanie oksaliplatyny nie wymaga nadmiernego nawodnienia pacjenta.

Oksaliplatyna rozcieńczona w 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy, tak aby uzyskać stężenie nie mniejsze niż 0,2 mg/ml, musi być podawana do żyły głównej lub obwodowej przez 2 do 6 godzin. Infuzja oksaliplatyny musi zawsze poprzedzać podanie 5-fluorouracylu.

W przypadku wynaczynienia, należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego.

Instrukcja stosowania

Przed zastosowaniem oksaliplatyna musi być rozcieńczona. Tylko 5% roztwór glukozy może być stosowany do rozcieńczania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

## 4.3.16.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: pozostałe leki przeciwnowotworowe, związki platyny.

Kod ATC: L01XA03.

Mechanizm działania

Oksaliplatyna jest substancją czynną o działaniu przeciwnowotworowym, należącą do nowej grupy leków, opartych na związkach platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-diaminocykloheksanem (DACH) oraz grupą szczawianową.

Oksaliplatyna jest pojedynczym enancjomerem (SP-4-2)-[(1R,2R)-cykloheksano-1,2-diamino-kN, kN'] [etanedioato(2-)-kO1, kO2] platyny.

Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum działania cytotoksycznego in vitro oraz działa przeciwnowotworowo in vivo w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka okrężnicy i odbytu u człowieka. Ponadto, oksaliplatyna wykazuje aktywność in vitro oraz in vivo w różnych modelach opornych na cisplatynę.

Zarówno in vitro, jak i in vivo obserwowano synergistyczne działanie cytotoksyczne podczas stosowania produktu leczniczego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem.

## 4.3.16.4 Przeciwwskazania

Oksaliplatyna jest przeciwwskazana:

- u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na oksaliplatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- podczas karmienia piersią;
- u pacjentów z zahamowaną czynnością szpiku kostnego przed pierwszym cyklem leczenia: liczba neutrofili $<2 \times 10^9$/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/minutę).

## 4.3.16.5 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.

## 4.3.16.6 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 zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Szczegółowe dane przedstawione zostały pod tabelą.

**Tab. 74. Częstość występowania działania niepożądanych.**

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Częstość nieznana |
|---|---|---|---|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze* | – zakażenie | – zapalenie błony śluzowej nosa,<br>– zakażenie górnych dróg oddechowych,<br>– posocznica z neutropenią+ | - posocznica + | | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego* | – niedokrwistość,<br>– neutropenia,<br>– małopłytkowość,<br>– leukopenia,<br>– limfopenia | – gorączka neutropeniczna | | małopłytkowość immunoalergiczna,<br>– niedokrwistość hemolityczna | – pancytopenia autoimmunologiczna |
| Zaburzenia układu immunologicznego* | – alergia i (lub) reakcje alergiczne++ | | | | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | – brak łaknienia,<br>– hipokaliemia,<br>– hiperglikemia,<br>– hipernatremia | – odwodnienie,<br>– hipokalcemia | – kwasica metaboliczna | | |
| Zaburzenia psychiczne | | – depresja,<br>– bezsenność | – nerwowość | | |
| Zaburzenia układu nerwowego* | obwodowa neuropatia czuciowa, | zawroty głowy,<br>– zapalenie nerwów ruchowych, | | – dyzartria,<br>– zespół | |

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Częstość nieznana |
|---|---|---|---|---|---|
| | – zaburzenia czucia,<br>– zaburzenia smaku,<br>– ból głowy | – odczyn oponowy | | odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS)** | |
| Zaburzenia oka | | – zapalenie spojówek,<br>– zaburzenia widzenia | | – przemijające pogorszenie się ostrości wzroku,<br>– zaburzenia pola widzenia,<br>– zapalenie nerwu wzrokowego<br>– przemijająca utrata wzroku (odwracalna po przerwaniu terapii) | |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | | – ototoksyczność | – głuchota | |
| Zaburzenia serca | | | | | - 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 | | – krwotok,<br>– zaczerwienienie twarzy,<br>– zakrzepica żył głębokich,<br>– nadciśnienie tętnicze | | | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | – duszność,<br>– kaszel,<br>– krwawienie z nosa | – czkawka,<br>– zator płucny | | – śródmiąższowa choroba płuc, niekiedy zakończona zgonem,<br>– zwłóknienie płuc** | |
| Zaburzenia żołądka i jelit* | – nudności,<br>– biegunka,<br>– wymioty,<br>– zapalenie jamy ustnej i (lub) zapalenie błon śluzowych,<br>– ból brzucha,<br>– zaparcie | – niestrawność,<br>– refluks żołądkowo-przełykowy,<br>– krwotok z odbytu,<br>– krwotok z przewodu pokarmowego | – niedrożność jelita,<br>– zaczopowanie jelit | – zapalenie okrężnicy wraz z biegunką wywołaną przez Clostridium difficile,<br>– zapalenie trzustki | - zapalenie przełyku |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | – zaburzenia skóry,<br>– łysienie | – złuszczanie się skóry (np. zespół dłoniowo-podeszwowy),<br>– wysypka z rumieniem,<br>– wysypka, | | | – alergiczne zapalenie naczyń |

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Częstość nieznana |
|---|---|---|---|---|---|
| | | – nadmierne pocenie się,<br>– zmiany w obrębie paznokci | | | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | – ból pleców | – ból stawów,<br>– ból kości | | | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | – bolesne oddawanie moczu,<br>– zaburzenia częstości oddawania moczu,<br>– krew w moczu | | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | – uczucie zmęczenia,<br>– gorączka+++,<br>– osłabienie,<br>– ból,<br>– reakcja w miejscu wstrzyknięcia++++ | | | | |
| Badania diagnostyczne | – zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych,<br>– zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi,<br>– zwiększenie poziomu bilirubiny<br>– zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi,<br>– zwiększenie masy ciała (leczenie uzupełniające) | – zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi,<br>– zmniejszenie masy ciała (leczenie raka z przerzutami) | | | |
| Urazy, zatrucia oraz powikłania po zabiegach | | – upadki | | | |

* Patrz szczegółowy opis poniżej.

\+ 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 spowodowane mechanizmem immunologicznym.

++++ Zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym miejscowy ból, zaczerwienienie, obrzęk i zakrzepicę. Wynaczynienie może spowodować miejscowy ból i zapalenie, które może być ciężkie i prowadzić do powikłań, w tym martwicy, szczególnie po podawaniu oksaliplatyny do żyły obwodowej.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Zaburzenia krwi i układu limfatycznego

**Tab. 75. Częstość występowania (% pacjentów), według stopnia nasilenia**

| Oksaliplatyna i 5-FU/FA 85 mg/m² pc. co dwa tygodnie | Rak z przerzutami | | | Leczenie uzupełniające | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Wszystkie stopnie | Stopień 3 | Stopień 4 | Wszystkie stopnie | Stopień 3 | Stopień 4 |
| Niedokrwistość | 82,2 | 3 | <1 | 75,6 | 0,7 | 0,1 |
| Neutropenia | 71,4 | 28 | 14 | 78,9 | 28,8 | 12,3 |
| Małopłytkowość | 71,6 | 4 | <1 | 77,4 | 1,5 | 0,2 |
| Gorączka neutropeniczna | 5,0 | 3,6 | 1,4 | 0,7 | 0,7 | 0,0 |

*Rzadko (>1/10 000, <1/1 000)*

Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (DIC), w tym zakończone zgonem.

*Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (działania niepożądane o nieznanej częstości):*

- Zespół hemolityczno-mocznicowy;
- Autoimmunologiczna pancytopenia;
- Pancytopenia;
- Wtórna białaczka.

**Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:**

**Tab. 76. Częstość występowania (% pacjentów).**

| Oksaliplatyna i 5-FU/FA 85 mg/m² pc. co dwa tygodnie | Leczenie raka z przerzutami | Leczenie uzupełniające |
|---|---|---|
| | Wszystkie stopnie | Wszystkie stopnie |
| Posocznica (w tym posocznica i posocznica z neutropenią) | 1,5 | 1,7 |

*Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (działania niepożądane o nieznanej częstości):*

Wstrząs septyczny, w tym zakończony zgonem.

**Zaburzenia układu immunologicznego**

**Tab. 77. Częstość występowania (% pacjentów).**

| Oksaliplatyna i 5-FU/FA 85 mg/m² pc. co dwa tygodnie | Leczenie raka z przerzutami | | | Leczenie uzupełniające | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Wszystkie stopnie | Stopień 3 | Stopień 4 | Wszystkie stopnie | Stopień 3 | Stopień 4 |
| Reakcje alergiczne i (lub) alergia | 9,1 | 1 | <1 | 10,3 | 2,3 | 0,6 |

**Zaburzenia układu nerwowego**

Działanie toksyczne oksaliplatyny na układ nerwowy jest czynnikiem ograniczającym możliwą do zastosowania dawkę tego produktu leczniczego. Obejmuje czuciową neuropatię obwodową, która charakteryzuje się zaburzeniami czucia i (lub) parestezją kończyn z lub bez skurczy mięśni, które często wywoływane są przez zimno. Objawy te występują u nie więcej niż 95% leczonych pacjentów. Okres występowania tych objawów, które zwykle ustępują pomiędzy cyklami leczenia, wydłuża się wraz z ilością cykli leczenia.

Wystąpienie bólu i (lub) zaburzeń czynnościowych, w zależności od czasu trwania tych objawów, są wskazaniem do zmiany dawki lub nawet do przerwania podawania produktu leczniczego.

Zaburzenia czynnościowe obejmują trudności przy wykonywaniu precyzyjnych ruchów i są prawdopodobnym następstwem zaburzenia czucia. Ryzyko wystąpienia utrzymujących się objawów po dawce skumulowanej 850 mg/m$^2$ pc. (10 cykli leczenia) wynosi około 10%, a po dawce skumulowanej 1 020 mg/m$^2$ pc. (12 cykli) wynosi około 20%.

W większości przypadków neurologiczne objawy podmiotowe i przedmiotowe ulegają poprawie lub całkowicie ustępują po przerwaniu leczenia. W leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy, po 6 miesiącach od zakończenia leczenia u 87% pacjentów, objawy te już nie występowały lub były łagodne. Po okresie obserwacji do 3 lat, u około 3% pacjentów, występowały utrzymujące się, miejscowe parestezje o umiarkowanym nasileniu (2,3%) lub parestezje, które mogą mieć wpływ na wykonywanie codziennych czynności pacjenta (0,5%).

Odnotowano ostre objawy zaburzeń czucia. Pojawiają się one w okresie kilku godzin po podaniu produktu leczniczego i często występują podczas narażenia pacjenta na niskie temperatury. Zwykle mają one postać przemijających parestezji, zaburzeń czucia i niedoczulicy. Ostry zespół zaburzeń czucia w gardle i w krtani występuje u 1% do 2% pacjentów i charakteryzuje się subiektywnym uczuciem zaburzeń połykania lub duszności i (lub) duszenia się, bez obiektywnych cech zaburzeń oddychania (sinicy lub hipoksji), skurczu krtani lub skurczu oskrzeli (świstu krtaniowego lub świszczącego oddechu). Chociaż w takich przypadkach podawano leki antyhistaminowe i leki rozszerzające oskrzela, objawy te szybko ustępują nawet bez stosowania leczenia. Wydłużenie czasu infuzji pomaga zmniejszyć częstość występowania tego zespołu. Sporadycznie obserwowano inne objawy, w tym skurcz szczęki lub mimowolne skurcze mięśni lub drżenia mięśni, lub drgawki kloniczne mięśni, zaburzenia koordynacji lub zaburzenia chodu, lub niezborność ruchów, lub zaburzenia równowagi, uczucie ścisku lub ucisku, lub bólu w krtani, lub w klatce piersiowej.

Ponadto mogą wystąpić zaburzenia czynności nerwów czaszkowych - w skojarzeniu z wyżej opisanymi zaburzeniami lub osobno w postaci opadania powieki, podwójnego widzenia, utraty głosu i (lub) dysfonii, chrypki, niekiedy opisywane jako porażenie strun głosowych, nieprawidłowe czucie języka lub dyzartria, niekiedy opisywana jako afazja, porażenie nerwu trójdzielnego lub ból twarzy, lub ból oka, pogorszenie ostrości widzenia, zaburzenia pola widzenia.

Podczas leczenia oksaliplatyną zgłaszano również inne objawy neurologiczne, takie jak dyzartria, brak odruchu ze ścięgna głębokiego oraz objaw Lhermitte'a. Zgłaszano pojedyncze przypadki zapalenia nerwu wzrokowego.

*Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (działania niepożądane o nieznanej częstości):*

- Drgawki;
- Niedokrwienne lub krwotoczne epizody naczyniowo - mózgowe.

**Zaburzenia serca**

*Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (działania niepożądane o nieznanej częstości):*

Wydłużenie odstępu QT może prowadzić do zwiększenia ryzyka komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym zaburzeń typu torsade de pointes, które mogą prowadzić do zgonu.

**Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

*Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (działania niepożądane o nieznanej częstości):*

- Skurcz krtani;
- Zapalenie płuc i odoskrzelowe zapalenie płuc, w tym zakończone zgonem.

**Zaburzenia żołądka i jelit**

**Tab. 78. Częstość występowania (% pacjentów), według stopnia nasilenia.**

| Oksaliplatyna i 5-FU/FA 85 mg/m² pc. co dwa tygodnie | Rak z przerzutami | | | Leczenie uzupełniające | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Wszystkie stopnie | Stopień 3 | Stopień 4 | Wszystkie stopnie | Stopień 3 | Stopień 4 |
| Nudności | 69,9 | 8 | <1 | 73,7 | 4,8 | 0,3 |
| Biegunka | 60,8 | 9 | 2 | 56,3 | 8,3 | 2,5 |
| Wymioty | 49,0 | 6 | 1 | 47,2 | 5,3 | 0,5 |
| Zapalenie błon śluzowych i (lub) zapalenie jamy ustnej | 39,9 | 4 | <1 | 42,1 | 2,8 | 0,1 |

Wskazana jest profilaktyka i (lub) leczenie silnie działającymi lekami przeciwwymiotnymi.

Odwodnienie, porażenna niedrożność jelita, niedrożność jelita, hipokaliemia, kwasica metaboliczna i zaburzenia czynności nerek mogą być spowodowane ciężką biegunką lub wymiotami, w szczególności, gdy oksaliplatyna podawana jest w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU).

*Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (działania niepożądane o nieznanej częstości):*

Niedokrwienie jelit, w tym zakończone zgonem.

Wrzód żołądka i perforacja, które mogą być śmiertelne.

**Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

*Bardzo rzadko (≤1/10 000):*

Zespół niedrożności zatok wątrobowych, znany również jako choroba z niedrożnością żylną wątroby albo objawy patologiczne, związane z takimi zaburzeniami wątroby jak plamica wątroby, regeneracyjny przerost guzkowy, zwłóknienie wokół zatok wątrobowych. Objawy kliniczne takich zaburzeń mogą obejmować nadciśnienie wrotne i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz.

*Częstość nieznana*

Ogniskowy rozrost guzkowy

**Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

*Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (działania niepożądane o nieznanej częstości):*

Rabdomioliza, w zakończona zgonem.

**Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

*Bardzo rzadko (≤1/10 000):*

Ostra martwica kanalików nerkowych, ostre śródmiąższowe zapalenie nerek, ostra niewydolność nerek.

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

*Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (działania niepożądane o nieznanej częstości):*

Zapalenie naczyń z nadwrażliwości.

### 4.3.16.7 Kompetencje personelu

Oksaliplatynę należy stosować wyłącznie w wyspecjalizowanych oddziałach onkologicznych i podawać pod nadzorem doświadczonego lekarza onkologa.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

## 4.3.17 Cisplatyna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cisplatyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 79 podsumowano charakterystykę cisplatyny, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Cisplatin Ebewe®].

**Tab. 79. Charakterystyka komparatorów — cisplatyna.**

| | |
|---|---|
| **Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN** | Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, kod GTIN: 05909990958535<br>Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml, kod GTIN: 05909990958481<br>Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml, kod GTIN: 05909990958504 |
| **Kod ATC** | L01XA01 |
| **Substancja czynna** | Cisplatyna |
| **Wskazanie** | • Chemioterapia skojarzona nowotworów złośliwych jajnika i jądra.<br>• Chemioterapia nowotworów złośliwych szyjki macicy, zaawansowanego raka pęcherza moczowego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, raka płuca. |
| **Dawkowanie** | <u>Dorośli i dzieci</u><br>Dawki cisplatyny zależą od choroby podstawowej, oczekiwanej reakcji oraz od tego, czy cisplatyna zastosowana będzie w monoterapii, czy będzie składnikiem chemioterapii skojarzonej.<br>Poniższe przykłady dawkowania dotyczą stosowania u dorosłych i u dzieci.<br>W monoterapii zalecane są następujące dwa schematy dawkowania:<br>- pojedyncza dawka od 80 do 100 mg/m2 pc., podawana co 3 do 4 tygodni;<br>- dawka 20 mg/m2 pc. na dobę przez 5 kolejnych dni co 3 do 4 tygodni.<br>Jeśli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Dawka wynosi zazwyczaj co najmniej 20 mg/m2 pc., co 3 do 4 tygodni.<br>U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zahamowaną czynnością szpiku kostnego dawkę należy odpowiednio zmniejszyć.<br>Roztwór cisplatyny przygotowany zgodnie z instrukcją (patrz punkt 6.6) należy podawać w infuzji dożylnej przez 6 do 8 godzin. |
| **Droga podania** | Dożylnie |
| **Mechanizm działania na podstawie ChPL** | Cisplatyna [cis-diaminodichloroplatyna (II)] jest związkiem nieorganicznym zawierającym metal ciężki. Cisplatyna hamuje syntezę DNA przez tworzenie wiązań krzyżowych w obrębie i pomiędzy nićmi DNA. W mniejszym stopniu hamuje syntezę białka i RNA.<br>Mimo że podstawowym działaniem cisplatyny zdaje się być zahamowanie syntezy DNA, na aktywność przeciwnowotworową składają się również inne działania leku, takie jak wzmocnienie immunogenności nowotworu. Działanie onkolityczne cisplatyny może być porównane z działaniem czynników alkilujących. Cisplatyna posiada także właściwości immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i działanie przeciwbakteryjne.<br>Wydaje się, że działanie cisplatyny nie zależy od cyklu komórkowego.<br>Cytotoksyczne działanie cisplatyny wynika z wiązania ze wszystkimi zasadami DNA, z przewagą wiązań w pozycji N-7 guaniny i adenozyny. |

*Źródło: ChPL Cisplatin Ebewe*

### 4.3.17.1 Zarejestrowane wskazania

- Chemioterapia skojarzona nowotworów złośliwych jajnika i jądra.

- Chemioterapia nowotworów złośliwych szyjki macicy, zaawansowanego raka pęcherza moczowego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, raka płuca.

### 4.3.17.2 Dawkowanie i sposób podania

Produkt Cisplatin-Ebewe należy rozcieńczyć przed zastosowaniem.

Rozcieńczony roztwór należy podawać wyłącznie w infuzji dożylnej (patrz niżej).

Podczas podawania należy unikać wszelkich urządzeń zawierających aluminium (zestawy do infuzji dożylnej, igły, cewniki, strzykawki), które mogłyby mieć kontakt z cisplatyną.

Dorośli i dzieci

Dawki cisplatyny zależą od choroby podstawowej, oczekiwanej reakcji oraz od tego, czy cisplatyna zastosowana będzie w monoterapii, czy będzie składnikiem chemioterapii skojarzonej.

Poniższe przykłady dawkowania dotyczą stosowania u dorosłych i u dzieci.

W monoterapii zalecane są następujące dwa schematy dawkowania:

- pojedyncza dawka od 80 do 100 mg/m2 pc., podawana co 3 do 4 tygodni;
- dawka 20 mg/m2 pc. na dobę przez 5 kolejnych dni co 3 do 4 tygodni.

Jeśli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Dawka wynosi zazwyczaj co najmniej 20 mg/m2 pc., co 3 do 4 tygodni.

Przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia należy zapoznać się z ostrzeżeniami i środkami ostrożności.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zahamowaną czynnością szpiku kostnego dawkę należy odpowiednio zmniejszyć.

Roztwór cisplatyny przygotowany zgodnie z instrukcją, należy podawać w infuzji dożylnej przez 6 do 8 godzin.

Konieczne jest utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia pacjenta w okresie od 2 do 12 godzin przed podaniem i przez co najmniej 6 godzin po podaniu cisplatyny. Nawodnienie jest niezbędne w celu wywołania wystarczającej diurezy w czasie i po zastosowaniu cisplatyny. Można to uzyskać, podając w infuzji dożylnej jeden z poniższych roztworów:

- 0,9% roztwór chlorku sodu,

- 0,9% roztwór chlorku sodu z 5% roztworem glukozy (1:1).

Nawodnienie przed zastosowaniem cisplatyny: infuzja dożylna podawana z szybkością 100 do 200 ml/godzinę przez 6 do 12 godzin.

Nawodnienie po zakończeniu podawania cisplatyny: infuzja dożylna następnych 2 litrów podawana z szybkością 100 do 200 ml/godzinę przez 6 do 12 godzin.

Jeśli wydalanie moczu po nawodnieniu jest mniejsze niż 100 do 200 ml/godzinę, konieczne może być zastosowanie wymuszonej diurezy. Wymuszoną diurezę można wywołać przez dożylne podanie 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu (375 ml 10% roztworu mannitolu) lub przez podanie leku moczopędnego, jeśli czynność nerek jest prawidłowa. Podanie

mannitolu lub leku moczopędnego konieczne jest również wtedy, gdy podawana dawka cisplatyny jest większa niż 60 mg/m2 pc.

W celu zapewnienia wydalania odpowiednich ilości moczu pacjent powinien wypijać duże ilości płynów w czasie 24 godzin po zakończeniu infuzji cisplatyny.

### 4.3.17.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, związki platyny

Kod ATC: L01XA01

Cisplatyna [cis-diaminodichloroplatyna (II)] jest związkiem nieorganicznym zawierającym metal ciężki. Cisplatyna hamuje syntezę DNA przez tworzenie wiązań krzyżowych w obrębie i pomiędzy nićmi DNA. W mniejszym stopniu hamuje syntezę białka i RNA.

Mimo że podstawowym działaniem cisplatyny zdaje się być zahamowanie syntezy DNA, na aktywność przeciwnowotworową składają się również inne działania leku, takie jak wzmocnienie immunogenności nowotworu. Działanie onkolityczne cisplatyny może być porównane z działaniem czynników alkilujących. Cisplatyna posiada także właściwości immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i działanie przeciwbakteryjne.

Wydaje się, że działanie cisplatyny nie zależy od cyklu komórkowego.

Cytotoksyczne działanie cisplatyny wynika z wiązania ze wszystkimi zasadami DNA, z przewagą wiązań w pozycji N-7 guaniny i adenozyny.

### 4.3.17.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Cisplatyna może wywoływać u niektórych pacjentów reakcje alergiczne. Jej stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiły reakcje alergiczne na cisplatynę, inne związki zawierające platynę lub na którykolwiek ze składników tego produktu leczniczego.

Cisplatyna powoduje kumulacyjne działanie nefrotoksyczne. Z tego względu jej stosowanie jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Wykazano również, że cisplatyna ma kumulacyjne działanie neurotoksyczne (zwłaszcza ototoksycznie) i nie powinna być stosowana u pacjentów z zaburzeniami słuchu. Jej stosowanie jest również przeciwwskazane u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego i pacjentów odwodnionych.

Pacjentki otrzymujące cisplatynę nie powinny karmić piersią.

Przeciwwskazane jest jednoczesne szczepienie przeciw żółtej febrze.

Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie z fenytoiną stosowaną profilaktycznie.

### 4.3.17.5 Przedawkowanie

Należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do nieumyślnego przedawkowania.

Ostre przedawkowanie cisplatyny może spowodować niewydolność nerek, niewydolność wątroby, głuchotę, działanie toksyczne na oczy (w tym odwarstwienie siatkówki), znaczne

zahamowanie czynności szpiku kostnego, oporne na leczenie nudności i wymioty i (lub) zapalenie nerwów. Przedawkowanie może zakończyć się zgonem.

Przedawkowanie leku może spowodować nasilenie opisanych wyżej działań toksycznych. Odpowiednie nawodnienie i diureza osmotyczna zastosowane bezpośrednio po przedawkowaniu mogą przyczynić się do zmniejszenia toksyczności cisplatyny.

Przedawkowanie cisplatyny (>200 mg/m2 pc.), może wywierać bezpośredni wpływ na ośrodek oddechowy w wyniku przenikania cisplatyny przez barierę krew-mózg, co z kolei może spowodować zaburzenia oddychania prowadzące do zgonu oraz zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej.

Nie ma specyficznej odtrutki w przypadku przedawkowania cisplatyny. Hemodializa, nawet rozpoczęta w 4 godziny od przedawkowania, ma niewielki wpływ na usunięcie cisplatyny z organizmu ze względu na jej silne i szybkie wiązanie z białkami.

W razie przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące.

### 4.3.17.6 Działania niepożądane

Działania niepożądane zależą od zastosowanej dawki i mogą się nasilać wraz z kumulacją dawki.

Najczęściej (>10%) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po podaniu cisplatyny były zaburzenia krwi i układu chłonnego (leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość), zaburzenia żołądka i jelit (jadłowstręt, nudności, wymioty, biegunka), zaburzenia ucha (zaburzenia słuchu), zaburzenia nerek i dróg moczowych (niewydolność nerek, hiperurykemia) oraz gorączka.

U około 1/3 pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą dawkę cisplatyny, zgłaszano ciężkie działanie toksyczne na nerki, szpik kostny i narząd słuchu. Wymienione działania są zazwyczaj zależne od podanej dawki i nasilają się wraz z dawką skumulowaną. Ototoksyczność może być cięższa u dzieci.

Niżej wymieniono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości.

Częstości określono następująco:

- bardzo często (≥1/10),
- często (≥1/100 do <1/10),
- niezbyt często (≥1/1000 do <1/100),
- rzadko (≥1/10 000 do <1/1000),
- bardzo rzadko (<1/10 000),
- częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tab. 80. Tabela działań niepożądanych (wg MedDRA) zgłaszanych podczas badań klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.**

| | |
|---|---|
| **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze** | |
| Często | Posocznica |
| Częstość nieznana | Zakażenia (powikłania zakaźne, u niektórych pacjentów zakończone zgonem) |
| **Zaburzenia krwi i układu chłonnego[1]** | |
| Bardzo często | Niewydolność szpiku kostnego, małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość |
| Częstość nieznana | Dodatni odczyn Coombsa, niedokrwistość hemolityczna |
| **Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone** | |
| Rzadko | Ostra białaczka[2] |
| **Zaburzenia układu immunologicznego** | |
| Niezbyt często | Reakcje rzekomoanafilaktyczne (tj. obrzęk twarzy, świszczący oddech, skurcz oskrzeli, tachykardia, niedociśnienie tętnicze). |
| Rzadko | Immunosupresja. |
| **Zaburzenia endokrynologiczne** | |
| Częstość nieznana | Zwiększenie aktywności amylazy we krwi, zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** | |
| Bardzo często | Hiponatremia |
| Niezbyt często | Hipomagnezemia |
| Rzadko | Hipercholesterolemia |
| Bardzo rzadko | Zwiększenie stężenia żelaza we krwi |
| Częstość nieznana | Odwodnienie, hipokaliemia[3], hipofosfatemia, hiperurykemia, hipokalcemia, tężyczka |
| **Zaburzenia układu nerwowego[4]** | |
| Rzadko | Drgawki, neuropatia obwodowa, leukoencefalopatia, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii, utrata czynności życiowych mózgu (w tym jeden przypadek ciężkich powikłań mózgowo-naczyniowych, zapalenia tętnic mózgu, zamknięcia tętnicy szyjnej, encefalopatii)[5] |
| Częstość nieznana | Incydent mózgowo-naczyniowy, udar krwotoczny, udar niedokrwienny, brak odczuwania smaku, zapalenie tętnic mózgowych, objaw Lhermitte'a, mielopatia, neuropatia autonomiczna |
| **Zaburzenia oka[6]** | |
| Częstość nieznana | Niewyraźne widzenie, nabyta ślepota barw, ślepota korowa, zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, pigmentacja siatkówki, zaburzenia poruszania oczami |
| **Zaburzenia ucha i błędnika[7]** | |
| Niezbyt często | Ototoksyczność |
| Częstość nieznana | Szum w uszach, głuchota, zaburzenia przedsionkowe z zawrotami głowy |
| **Zaburzenia serca** | |
| Często | Zaburzenia rytmu serca, bradykardia, tachykardia i inne zmiany w EKG (np. zmiany odcinka ST, objawy niedokrwienia) |
| Rzadko | Zawał mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze[8] |
| Bardzo rzadko | Zatrzymanie czynności serca |
| Częstość nieznana | Zaburzenia serca |
| **Zaburzenia naczyniowe[9]** | |
| Często | Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa |
| Częstość nieznana | Mikroangiopatia zakrzepowa (z zespołem hemolityczno-mocznicowym), choroba Raynauda |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | |
| Niezbyt często | Metaliczny osad na dziąsłach |
| Rzadko | Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej |
| Częstość nieznana | Wymioty, nudności, jadłowstręt, czkawka, biegunka, ból żołądka[10] |
| **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** | |

| | |
|---|---|
| Częstość nieznana | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zmniejszenie stężenia albuminy |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | |
| Częstość nieznana | Zatorowość płucna |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | |
| Częstość nieznana | Wysypka, łysienie |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** | |
| Częstość nieznana | Skurcze mięśni |
| **Zaburzenia nerek i dróg moczowych**[11] | |
| Częstość nieznana | Ostra niewydolność nerek, niewydolność nerek (w tym zwiększenie stężenia azotu mocznikowego, kreatyniny, kwasu moczowego i (lub) zmniejszenie klirensu kreatyniny), zaburzenia kanalikowe |
| **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi** | |
| Niezbyt często | Zaburzenia spermatogenezy i owulacji, bolesna ginekomastia |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | |
| Bardzo często | Gorączka |
| Częstość nieznana | Astenia, złe samopoczucie, wynaczynienie w miejscu podania (z miejscowym uszkodzeniem tkanek miękkich, w tym z zapaleniem tkanki łącznej, zwłóknieniem i martwicą, bólem, obrzękiem i rumieniem) |

1 U 25-30% pacjentów leczonych cisplatyną obserwowano zależną od dawki, nasilającą się wraz z dawką skumulowaną i w większości przemijającą leukopenię, trombocytopenię i niedokrwistość. Odnotowano niedokrwistość hemolityczną z dodatnim odczynem Coombsa, przemijającą po zakończeniu podawania cisplatyny. W piśmiennictwie opisano przypadki hemolizy wywołanej prawdopodobnie cisplatyną. Po zastosowaniu dużych dawek cisplatyny może wystąpić ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego (z agranulocytozą i (lub) niedokrwistością aplastyczną). Istotne zmniejszenie liczby leukocytów (<1,5 x 109/l u 5% pacjentów) występuje najczęściej po upływie około 2 tygodni od zastosowania cisplatyny. Zmniejszenie liczby płytek krwi jest zauważalne po upływie około 21 dni (<50 x 109/l u <10% pacjentów; okres powrotu do wartości prawidłowych wynosi około 39 dni). Niedokrwistość (zmniejszenie stężenia Hb >2 g%) występuje z podobną częstością, ale zwykle zaczyna się później niż leukopenia i trombocytopenia.

2 Cisplatyna zwiększa ryzyko białaczki wtórnej. Ryzyko to jest zależne od dawki i nie zależy od wieku i płci pacjenta.

3 Zaburzenia elektrolitowe przebiegają z kurczami mięśni i (lub) zmianami w zapisie EKG; występują w wyniku uszkodzenia nerek przez cisplatynę, co powoduje zmniejszenie się kanalikowej resorpcji kationów.

4 Neurotoksyczność wywołana cisplatyną charakteryzuje się neuropatią obwodową (typowo dwustronną i czuciową) oraz rzadko utratą zmysłu smaku lub dotyku, bądź pozagałkowym zapaleniem nerwu z utratą wzroku i zaburzeniami mózgowymi (splątanie, zaburzenia mowy, pojedyncze przypadki ślepoty korowej, utrata pamięci, porażenia).

5 Jeśli wystąpi jeden z wymienionych objawów mózgowych, stosowanie cisplatyny należy natychmiast zakończyć. Neurotoksyczność wywołana cisplatyną może być odwracalna, jednak u 30-50% pacjentów zmiany są nieodwracalne nawet po zakończeniu leczenia. Neurotoksyczność może wystąpić po pierwszej dawce cisplatyny lub po długim czasie stosowania. Ciężka neurotoksyczność może wystąpić u pacjentów, którzy otrzymali cisplatynę w dużych stężeniach lub przez długi czas.

6 Po zastosowaniu chemioterapii wielolekowej, po której podawano cisplatynę, opisano jeden przypadek jednostronnego pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego z utratą ostrości widzenia.

7 Zaburzenia słuchu wykazano u około 31% pacjentów leczonych cisplatyną w dawce 50 mg/m2 pc. Działanie nasila się wraz z dawką skumulowaną, może być nieodwracalne i czasem ograniczone do jednego ucha. Ototoksyczność objawia się szumami usznymi i (lub) zaburzeniami słyszenia dźwięków o wyższych częstotliwościach (4000-8000 Hz). Zaburzenia słyszenia dźwięków o częstotliwościach 250-2000 Hz (prawidłowy zakres słyszenia) notowano u 10-15% pacjentów. Napromienianie czaszki przed lub w trakcie podawania cisplatyny zwiększa ryzyko utraty słuchu.

8 Nadciśnienie tętnicze i zawał mięśnia sercowego mogą wystąpić nawet w ciągu kilku lat po zakończeniu chemioterapii.

9 Zaburzenia naczyniowe (niedokrwienie mózgowe lub wieńcowe, zaburzenia krążenia obwodowego związane z zespołem Raynauda) były wiązane z chemioterapią zawierającą cisplatynę.

10 Jadłowstręt, nudności, wymioty, bóle żołądka i biegunka występują często między 1. i 4. godziną po podaniu cisplatyny. Objawy te ustępują u większości pacjentów po 24 godzinach. Lżejsze nudności i jadłowstręt mogą utrzymywać się do 7 dni po leczeniu.

11 Niewielkie i odwracalne zaburzenia czynności nerek mogą wystąpić po podaniu dawki pośredniej (20 - < 50 mg/m2). Podanie pojedynczej dużej dawki (50-120 mg/m2) lub ponowne podanie cisplatyny w ciągu doby może spowodować niewydolność nerek z martwicą kanalików, ujawniającą się jako mocznica lub bezmocz. Niewydolność nerek może być nieodwracalna. Nefrotoksyczność ma charakter kumulacyjny i może wystąpić po 2-3 dniach lub 2 tygodniach po zastosowaniu pierwszej dawki cisplatyny. Może się zwiększyć stężenie kreatyniny i mocznika. Wymuszona diureza przez nawodnienie lub przez nawodnienie i podanie leku moczopędnego przed i po podaniu cisplatyny zmniejsza ryzyko nefrotoksyczności. Nefrotoksyczność obserwowano u 28-36% pacjentów bez odpowiedniego nawodnienia po podaniu pojedynczej dawki cisplatyny 50 mg/m2.

Hiperurykemię związaną z nefrotoksycznością notowano u 25-30% pacjentów. Hiperurykemia występuje bezobjawowo lub jako dna moczanowa. Czynnikami sprzyjającymi nefrotoksyczności wywołanej cisplatyną należy hiperurykemia i hiperalbuminemia.

## 4.3.17.7 Kompetencje personelu

Leki cytotoksyczne mogą być przygotowywane jedynie przez odpowiednio wyszkolony personel, posiadający wiedzę o stosowanych produktach oraz w warunkach zapewniających jego właściwe przygotowanie i podanie.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

## 4.3.18 Karboplatyna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące karboplatyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 81 podsumowano charakterystykę karboplatyny, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Carboplatin Accord®].

**Tab. 81. Charakterystyka komparatorów — karboplatyna.**

| | |
|---|---|
| **Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN** | Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml, kod GTIN: 05909990776733<br>Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 45 ml, kod GTIN: 05909990776740<br>Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml, kod GTIN: 05909990776726<br>Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 60 ml, kod GTIN: 05909990851058 |
| **Kod ATC** | LO1X A02 |
| **Substancja czynna** | Karboplatyna |
| **Wskazanie** | Karboplatyna jest wskazana w leczeniu:<br>1. zaawansowanego raka jajnika pochodzenia nabłonkowego w:<br>(a) leczeniu pierwszego rzutu,<br>(b) leczeniu drugiego rzutu, jeśli leczenie innymi lekami okazało się nieskuteczne.<br>2. drobnokomórkowego raka płuca. |
| **Dawkowanie** | Karboplatynę należy podawać wyłącznie droga dożylną. Zalecana dawka karboplatyny dla dotychczas nieleczonych dorosłych pacjentów z prawidłowa czynnością nerek, tj. z klirensem kreatyniny > 60 ml/min wynosi 400 mg/m$^2$ pc. podawana w pojedynczej dawce w krótkiej infuzji dożylnej trwającej od 15 do 60 min. |
| **Droga podania** | Dożylnie |
| **Mechanizm działania na podstawie ChPL** | Karboplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Jej działanie zostało wykazane w badaniach na hodowlach ludzkich i mysich linii komórkowych.<br>Karboplatyna wykazuje działanie podobne do cisplatyny w stosunku do szerokiego zakresu nowotworów, niezależnie od miejsca implantacji. |

| | |
|---|---|
| | Techniki elucji alkalicznej oraz badania nad wiązaniami DNA wykazały jakościowo podobne mechanizmy działania karboplatyny i cisplatyny. Karboplatyna, podobnie jak cisplatyna indukuje zmiany struktury nadspiralnej DNA, które polegają na „efekcie skrócenie DNA".<br>Dzieci: nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci. |

*Źródło: ChPL Carboplatin Accord*

### 4.3.18.1 Zarejestrowane wskazania

Karboplatyna jest wskazana w leczeniu:

1. zaawansowanego raka jajnika pochodzenia nabłonkowego w:

(a) leczeniu pierwszego rzutu,

(b) leczeniu drugiego rzutu, jeśli leczenie innymi lekami okazało się nieskuteczne.

2. drobnokomórkowego raka płuca.

### 4.3.18.2 Dawkowanie i sposób podania

Karboplatynę należy podawać wyłącznie droga dożylna. Zalecana dawka karboplatyny dla dotychczas nieleczonych dorosłych pacjentów z prawidłową czynnością nerek, tj. z klirensem kreatyniny > 60

ml/min wynosi 400 mg/m$^2$ pc. podawana w pojedynczej dawce w krótkiej infuzji dożylnej trwającej od 15 do 60 min.

Leczenie karboplatyną należy przerwać w przypadku guza nie odpowiadającego na leczenie, progresji choroby i (lub) wystąpienia nie tolerowanych działań niepożądanych.

Leczenia nie należy powtarzać wcześniej niż po upływie czterech tygodni od poprzedniego kursu leczenia karboplatyną i (lub) zanim liczba granulocytów obojętnochłonnych nie wyniesie i co najmniej 2000 komórek/mm$^3$, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm$^3$.

Zaleca się zmniejszenie dawki początkowej o 20-25% u pacjentów z czynnikami ryzyka takimi jak wcześniejsze leczenie powodujące mielosupresję i niski stopień stanu sprawności pacjenta (punktacja 2-4 wg skali ECOG-Zubroda lub poniżej 80 wg skali Karnofsky'ego).

Zaleca się określenie najniższych wartości wyników morfologii krwi (nadir) przez wykonywanie cotygodniowych oznaczeń, podczas początkowych kursów leczenia karboplatyną, w celu dostosowania dawkowania w przyszłości.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z klierensem kreatyniny o wartościach mniejszych ni 60 ml/min istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zahamowania czynności szpiku kostnego.

Aby uzyskać optymalne wyniki leczenia karboplatyną u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczne jest odpowiednie dostosowanie dawkowania i częste kontrolowanie zarówno najniższych wartości wyników morfologii krwi (nadirów), jak i czynności nerek.

Jeśli wskaźnik przesączania kłębuszkowego wynosi 20 ml/min, nie wolno podawać karboplatyny.

Leczenie skojarzone

Optymalne stosowanie karboplatyny w skojarzeniu z innymi środkami mielosupresyjnymi wymaga dostosowania dawkowania zależnie od obranych zasad leczenia i schematu leczenia.

Stosowanie u dzieci

Ze względu na brak wystarczającego doświadczenia dotyczącego stosowania karboplatyny u dzieci, nie można podać szczegółowych zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

W zależności od fizycznego stanu pacjenta, konieczne może być dostosowanie dawkowania na początku leczenia lub później.

Rozcieńczanie i sporządzanie roztworu

Przed podaniem infuzji produkt należy rozcieńczyć

## 4.3.18.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, pochodne platyny.

Kod ATC: LO1X A02.

Karboplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Jej działanie zostało wykazane w badaniach na hodowlach ludzkich i mysich linii komórkowych. Karboplatyna wykazuje działanie podobne do cisplatyny w stosunku do szerokiego zakresu nowotworów, niezależnie od miejsca implantacji. Techniki elucji alkalicznej oraz badania nad wiązaniami DNA wykazały jakościowo podobne mechanizmy działania karboplatyny i cisplatyny. Karboplatyna, podobnie jak cisplatyna indukuje zmiany struktury nadspiralnej DNA, które polegają na „efekcie skrócenie DNA".

Dzieci: nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci.

## 4.3.18.4 Przeciwwskazania

Karboplatyna jest przeciwwskazana u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancje czynna lub inne związki zawierające platynę

- w okresie karmienia piersią

- z ciężką mielosupresją

- z krwawiącymi guzami

- z uprzednio istniejącymi ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 20 ml/minutę).

## 4.3.18.5 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

W badaniach I fazy karboplatyna była podawana dożylnie w dawce do 1600 mg/m2 pc. na kurs leczenia. Po zastosowaniu tej dawki obserwowano zagrażające życiu hematologiczne działania niepożądane, w tym granulocytopenie, małopłytkowość i niedokrwistość. Najmniejsze wartości liczby granulocytów, płytek krwi i stężenia hemoglobiny (nadir) obserwowano między 9. i 25. Dniem (mediana: 12-17 dni). Liczba granulocytów osiągała wartość 500/µl po 8-14 dniach (mediana: 11), a liczba płytek krwi 25 000/µl po 3-8 dniach (mediana: 7).

Wystąpiły również następujące niehematologiczne działania niepożądane: zaburzenia czynności nerek ze zmniejszeniem współczynnika przesączania kłębuszkowego o 50%, neuropatia, ototoksyczność, utrata wzroku, hiperbilirubinemia, zapalenie błon śluzowych, biegunka, nudności i wymioty połączone z bólem głowy, rumień oraz ciężkie zakażenie. W większości przypadków zaburzenia słuchu były przemijające i odwracalne.

Leczenie przedawkowania

Nie jest znane antidotum w przypadku przedawkowania karboplatyny. Podstawowym przewidywanym powikłaniem w wyniku przedawkowania jest zahamowanie czynności szpiku kostnego oraz zaburzenia czynności wątroby i nerek. Skutecznym środkiem zaradczym stosowanym w leczeniu hematologicznych działań niepożądanych może być przeszczep szpiku kostnego i przetoczenie krwi (płytki krwi oraz krew pełna).

## 4.3.18.6 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawionych poniżej jest oparta na zbiorczych danych otrzymanych od dużej grupy pacjentów z różnym rokowaniem przed leczeniem.

Zastosowano nastepujace kryteria czestosci wystepowania:

- Bardzo często (1/10).
- Często (1/100, <1/10).
- Niezbyt często (1/1000, <1/100).
- Rzadko (1/10 000, <1/1000).
- Bardzo rzadko (<1/10 000), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tab. 82. Częstość występowania działań niepożądanych**

| | |
|---|---|
| **Zaburzenia serca** | |
| Bardzo rzadko | W pojedynczych przypadkach zgłoszono zdarzenia sercowo-naczyniowe (niewydolność serca, zator), a także zdarzenia dotyczące naczyń mózgowych (udar mózgowy) (związek przyczynowy z karboplatyną nie został ustalony). Zgłoszono również pojedyncze przypadki nadciśnienia tętniczego. |
| **Zaburzenia krwi i układu chłonnego** | |
| Bardzo często | Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest toksycznością ograniczającą dawkę karboplatyny. Zahamowanie czynności szpiku kostnego może mieć cięższy przebieg lub być przedłużone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, wcześniej intensywnie leczonych, a także u pacjentów w złym stanie ogólnym i powyżej 65 lat. Zahamowanie czynności szpiku kostnego może także nasilić się podczas leczenia skojarzonego karboplatyną z innymi lekami mielosupresyjnymi. |

| | |
|---|---|
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | |
| Bardzo rzadko | Włóknienie płuc objawiające się uciskiem klatki piersiowej i dusznością. Należy to rozważyć, gdy wykluczony jest stan nadwrażliwości płuc |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | |
| Często | Po zakończeniu leczenia karboplatyną, częstość występowania obwodowych neuropatii wynosi 6%. U większości pacjentów neurotoksyczność jest ograniczona do parestezji i osłabienia głębokich odruchów ścięgnistych. Częstość występowania i nasilenie tych działań niepożądanych zwiększa się u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów leczonych uprzednio cisplatyną. Jeśli parestezje występują przed rozpoczęciem leczenia karboplatyną, szczególnie jeśli związane są z wcześniejszym leczeniem cisplatyną, mogą się one utrzymywać lub nasilać podczas terapii karboplatyną. |
| Niezbyt często | Zgłaszano sporadyczne przypadki objawów z ośrodkowego układu nerwowego, jednakże przypisuje się je często jednoczesnemu stosowaniu preparatów przeciwwymiotnych. |
| **Zaburzenia oka** | |
| Rzadko | Rzadko zgłaszano przemijające zaburzenia widzenia, czasem objawiające się przemijającą utratą wzroku podczas leczenia platyną. Te objawy są zwykle związane z podawaniem dużych dawek leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W trakcie monitorowania bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono zapalenie nerwu wzrokowego. |
| **Zaburzenia ucha i błędnika** | |
| Bardzo często | U 15% pacjentów leczonych karboplatyną zgłoszono osłabienie ostrości słuchu, na które składała się utrata słyszenia dźwięków o wysokiej częstotliwości (4000-8000 Hz) potwierdzona audiogramem. |
| Często | Ototoksyczność kliniczna. Tylko u 1% pacjentów wystąpiły objawy kliniczne, które przejawiały się występowaniem szumów usznych. Zaburzenia słuchu mogą się utrzymywać lub ulec nasileniu u pacjentów uprzednio leczonych cisplatyną, u których występowały zaburzenia słuchu, związane z tym leczeniem. |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | |
| Bardzo często | U prawie jednej czwartej pacjentów po przyjęciu karboplatyny zgłoszono występowanie nudności bez wymiotów. Występowanie wymiotów zgłoszono u ponad połowy pacjentów, a u około jednej trzeciej z nich wymioty były ciężkie. Nudności i wymioty zazwyczaj występują z opóźnieniem do 6-12 godzin od podania karboplatyny i zazwyczaj ustępują w ciągu 24 godzin po zakończeniu leczenia. Zwykle ustępują one (lub można im zapobiec) po podaniu leków przeciwwymiotnych. U jednej czwartej pacjentów nie występują nudności ani wymioty. Wymioty, których nie dało się kontrolować podaniem leków przeciwwymiotnych, zaobserwowano tylko u 1% pacjentów. Wymioty wydają się występować częściej u wcześniej leczonych pacjentów, zwłaszcza cisplatyną. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe powodujące ból występowały u 17% pacjentów. |
| Często | Biegunka i zaparcia występowały odpowiednio u 6% i 4% pacjentów, obserwowano też zapalenie błony śluzowej. |
| Rzadko | Zaburzenia smaku. Zgłaszano przypadki jadłowstrętu. |
| **Zaburzenia nerek i dróg moczowych** | |
| Bardzo często | U pacjentów przyjmujących karboplatynę toksyczność nerkowa nie jest zazwyczaj czynnikiem ograniczającym dawkę i nie wymaga zastosowania środków zapobiegawczych, takich jak nawadnianie dużą objętością płynów lub wymuszona diureza. Niemniej jednak, może wystąpić zwiększenie stężenia kwasu moczowego i azotu mocznikowego we krwi lub kreatyniny w surowicy. |
| Często | Mogą też wystąpić zaburzenia czynności nerek, określone przez zmniejszanie się klirensu kreatyniny do wartości poniżej 60 ml/min. Częstość występowania oraz nasilenie nefrotoksyczności może zwiększać się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia karboplatyną. Wystąpienie zaburzeń czynności nerek jest bardziej prawdopodobne u pacjentów, u których wystąpiła wcześniej nefrotoksyczność jako skutek leczenia cisplatyną. |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | |
| Często | Wyłysienie |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** | |
| Bardzo często | Zmniejszenie stężenia elektrolitów w surowicy (sodu, magnezu, potasu i wapnia) zaobserwowano po leczeniu karboplatyną, ale nie zgłoszono, aby zaburzenia elektrolitowe były ciężkie i powodowały subiektywne i obiektywne objawy kliniczne. |
| Rzadko | Zgłoszono przypadki hiponatremii. |
| **Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)** | |

| | |
|---|---|
| Niezbyt często | Po podaniu karboplatyny w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym zgłoszono występowanie nowotworów wtórnych (w tym białaczka promielocytowa, która wystąpiła 6 lat po monoterapii karboplatyną i poprzedzającym napromienianiu) (nie ustalono związku przyczynowego). |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | |
| Bardzo często | Hiperurykemię obserwowano u około jednej czwartej pacjentów. Stężenie kwasu moczowego we krwi można zmniejszyć stosując allopurynol. Osłabienie. |
| Często | Złe samopoczucie. Pokrzywka. Objawy grypopodobne. Wysypka rumieniowa. Świąd. |
| Niezbyt często | Gorączka i dreszcze bez objawów zakażenia.<br>Odczyny w miejscu podania leku, takie jak ból, rumień, obrzęk, pokrzywka i martwica. |
| Rzadko | Zespół hemolityczno-mocznicowy |
| **Zaburzenia układu immunologicznego** | |
| Często | U mniej niż 2% pacjentów zgłoszono reakcje alergiczne na karboplatynę, takie jak wysypka skórna, pokrzywka, wysypka rumieniowa, gorączka bez widocznej przyczyny lub świąd.<br>Reakcje te są podobne do obserwowanych po podaniu innych leków zawierających platynę i należy je leczyć przez zastosowanie odpowiedniego leczenia wspomagającego. |
| Rzadko | Wystąpiły anafilaksja, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy oraz reakcje rzekomoanafilaktyczne, w tym skurcz oskrzeli, pokrzywka, obrzęk, nagłe zaczerwienienie twarzy, duszność, niedociśnienie, zawroty głowy, sapanie i tachykardia.<br>Były to reakcje podobne do tych, jakie występują po zastosowaniu leczenia cisplatyną, ale w kilku przypadkach nie obserwowano reakcji krzyżowej. |
| **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** | |
| Bardzo często | Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby (zazwyczaj łagodne lub umiarkowane) zgłaszano po leczeniu karboplatyną u prawie jednej trzeciej pacjentów z prawidłowymi wartościami wyjściowymi.<br>Aktywność fosfatazy alkalicznej jest częściej zwiększona niż AspAT, AlAT i stężenia bilirubiny całkowitej.<br>Większość tych nieprawidłowości cofa się samoistnie podczas kursu leczenia. |
| Rzadko | Po podaniu karboplatyny w dawkach większych niż zalecane zgłaszano ciężkie zaburzenia czynności wątroby (w tym ostrą martwicę wątroby). |

### 4.3.18.7 Kompetencje personelu

Karboplatyna powinna być podawana pod nadzorem lekarza wykwalifikowanego i doświadczonego w stosowaniu leczenia przeciwnowotworowego. Sprzęt diagnostyczny i leczniczy powinien być łatwo dostępny podczas prowadzenia leczenia oraz na wypadek możliwych powikłań.

# 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 między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z wytycznymi EMA [EMA 2012] dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS).

W wyjątkowych przypadkach pierwszorzędowymi punktami końcowymi mogą być: czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP) lub czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF), kontrola objawów, czas do progresji objawowej (ang. *time to symptomatic tumour progression*, TTSP). Niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3 i 6 m-cu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta.

Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczących konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku. W związku z tym, inne punkty końcowe pokazujące korzyści kliniczne oraz kontrolę paliatywną (kontrola bólu, utrata masy ciała, stan sprawności) powinny zostać uwzględnione w badaniu. Prognostyczne i predykcyjne markery molekularne i mechanizmy oporności powinny być aktywnie badane. W przypadku badań podtrzymujących w porównaniu do placebo/BSC, rekomendowanym punktem końcowym jest OS.

Zgodnie z wytycznymi FDA z 2018 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą [FDA 2018]:

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

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- obiektywny wskaźnik odpowiedzi, zgodnie z oceną IRR (ORR, ang. *objective response rate*).
- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
- przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression free survival*).

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

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 pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

Poniżej przedstawiono punkty końcowe uwzględnione w ramach oceny GRADE wraz z wagami poszczególnych punktów. [GRADE]

* Preferowane PFS; TTP akceptowane w przypadku, gdy większość zgonów jest niezwiązana z rakiem.

**Tab. 83. Wagi punktów końcowych wg GRADE.**

| Punkt końcowy | Waga punktu słownie | Waga punktu numerycznie |
|---|---|---|
| **Pierwszerzędowy punkt końcowy** | | |
| Obiektywny wskaźnik odpowiedzi | Istotna | 6 |
| **Drugorzędowe punkty końcowe** | | |
| Przeżycie całkowite | Krytyczna | 8 |
| Przeżycie wolne od progresji | Krytyczna | 8 |

# 6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączono badania bez randomizacji, bez grupy kontrolnej lub w przypadku braku ww. doniesień - badania obserwacyjne. W ramach porównania pośredniego: porównania pośrednie vs wybrane komparatory opublikowane w formie pełnotekstowej lub w postaci doniesień konferencyjnych. Nie uwzględniono opracowań wtórnych oraz opracowań dotyczących efektywności praktycznej, tj. badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem w analizowanej populacji pacjentów.

# 7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem (Mektovi®) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E, a także ocena aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) przedstawiono w Tab. 84.

**Tab. 84. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

| Kryterium | Charakterystyka |
|---|---|
| **Populacja (P)** | Dorośli pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E |
| **Interwencja (I)** | Enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z binimetynibem |
| **Komparator (C)** | Pierwsza linia leczenia:<br>• Pembrolizumab;<br>• Atezolizumab;<br>• Cemiplimab;<br>• Pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny;<br>• Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny;<br>• Cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny;<br>• Durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny;<br>• Chemioterapia wyłączna (pemetreksed z pochodnymi platyny)<br>2 i kolejne linie leczenia:<br>• Atezolizumab;<br>• Niwolumab;<br>• Nintedanib;<br>• Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem<br>• Chemioterapia (monoterapia docetakselem, winorelbiną, gemcytabiną, pemetreksedem) |
| **Efekty zdrowotne (O)** | Skuteczność:<br>• obiektywny wskaźnik odpowiedzi, zgodnie z oceną IRR (ORR, ang. *objective response rate*).<br>• przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),<br>• przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression free survival*).<br>Bezpieczeństwo:<br>• Zdarzenia i działania niepożądane.<br>Jakość życia. |

| | |
|---|---|
| **Typ badań (S)** | Opracowania pierwotne:<br>• randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku badania niekontrolowane, badania jednoramienne<br>Opracowania wtórne:<br>• przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego.<br>Badania efektywności praktycznej:<br>• jakiekolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. |

# Aneks 1. Program lekowy

## LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45)

| ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO | | |
|---|---|---|
| **ŚWIADCZENIOBIORCY** | **SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE** | **BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU** |
| **1. Kryteria kwalifikacji**<br><br>**1.1. Chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia konsolidującego z wykorzystaniem ozymertynibu i potwierdzoną obecnością mutacji w genie EGFR**<br><br>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:<br>a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego,<br>b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego,<br>c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified - NOS);<br><br>2) obecność mutacji aktywującej w genie EGFR z delecją w eksonie 19. lub substytucją w eksonie 21. potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;<br><br>3) zaawansowanie kliniczne w stopniu III - chorzy po radykalnej chemioradioterapii jednoczesnej z zastosowaniem pochodnych platyny. Do programu kwalifikują się także chorzy poddani sekwencyjnej chemioradioterapii w dawkach radykalnych, u których odstąpiono od stosowania jednoczasowej chemioradioterapii z uzasadnionych klinicznie powodów zgodnych z wytycznymi postępowania diagnostyczno- | **1. Dawkowanie leków w programie**<br><br>Dawkowanie oraz sposób modyfikacji dawkowania należy prowadzić zgodnie z zapisami aktualnych na dzień wydania decyzji Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL) | **1. Badania przy kwalifikacji do leczenia**<br><br>1) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie określonego typu niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca lub międzybłoniaka opłucnej zgodnie z kryteriami kwalifikacji chorych;<br><br>2) potwierdzenie obecności odpowiednich czynników molekularnych (stan genów EGFR, lub ALK lub ROS1 lub BRAF V600E lub KRAS) oraz immunohistochemicznych (stopień ekspresji PD-L1) zgodnie z kryteriami kwalifikacji chorych (u wszystkich pacjentów w przypadku stosowania immunoterapii przed, po oraz przed i po radykalnej resekcji chirurgicznej u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca);<br><br>3) morfologia krwi z rozmazem;<br><br>4) oznaczenie stężenia kreatyniny;<br><br>5) oznaczenie stężenia bilirubiny;<br><br>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;<br><br>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;<br><br>8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej; |

| | | |
|---|---|---|
| terapeutycznego PTOK (udokumentowane wykluczenie obecności przeciwwskazań do chemioterapii, udokumentowane potwierdzenie możliwości pierwotnego przeprowadzenia radykalnej radioterapii);<br>4) nieobecność progresji choroby po chemioradioterapii - stan potwierdzony w badaniu tomografii komputerowej (TK wykonanym w okresie do 6 tygodni po zakończeniu radioterapii; stosowanie ozymertynibu musi być rozpoczynane nie później niż po 6 tygodniach od zakończenia radioterapii);<br>5) wiek powyżej 18 roku życia;<br>6) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;<br>7) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;<br>8) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;<br>9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;<br>10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w ChPL;<br>11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.<br>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.<br><br>**1.2. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją aktywującą w genie EGFR do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem afatynibu albo ozymertynibu (ozymertynib stosowany w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią według schematu zawierającego pochodną platyny i pemetreksed)**<br>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:<br>a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego, | | 9) oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD-1 lub PD-L1;<br>10) lipidogram w przypadku stosowania lorlatynibu;<br>11) elektrokardiografia (EKG);<br>12) echokardiografia serca w przypadku leczenia enkorafenibem z binimetynibem;<br>13) oznaczenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) w przypadku leczenia enkorafenibem z binimetynibem;<br>14) badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (w przypadku przedoperacyjnego leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu albo okołooperacyjnego leczenia pembrolizumabem);<br>15) badanie MR lub TK ośrodkowego układu nerwowego (w przypadku przedoperacyjnego leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu albo okołooperacyjnego leczenia pembrolizumabem albo w przypadku leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym alektynibem);<br>16) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;<br>17) inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej.<br>Badania obrazowe z punktów nr 12 i 13 powinny być wykonane przed zakwalifikowaniem pacjenta do leczenia chirurgicznego.<br><br>**2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia**<br>1) morfologia krwi z rozmazem;<br>2) oznaczenie stężenia kreatyniny;<br>3) oznaczenie stężenia bilirubiny; |

| | | |
|---|---|---|
| b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego,<br>c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified - NOS) - wyłącznie w przypadku monoterapii afatynibem albo ozymertynibem;<br>2) obecność mutacji aktywującej w genie EGFR (receptor naskórkowego czynnika wzrostu) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;<br>3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenie leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);<br>4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;<br>5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);<br>6) wiek powyżej 18 roku życia;<br>7) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG w przypadku zastosowania monoterapii afatynibem lub ozymertynibem;<br>8) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG w przypadku zastosowania ozymertynibu w skojarzeniu z chemioterapią według schematu zawierającego pochodną platyny i pemetreksed;<br>9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; | | 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;<br>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej<br>6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej;<br>7) oznaczenie T3, T4 i TSH w przypadku stosowania inhibitorów PD1 lub PD L1;<br>8) lipidogram w przypadku stosowania lorlatynibu;<br>9) EKG;<br>10) echokardiografia serca w przypadku leczenia enkorafenibem z binimetynibem (w zależności od sytuacji klinicznej);<br>11) oznaczenie aktywności kinazy fosfokreatynowej w przypadku alektynibu albo brygatynibu, enkorafenibu z binimetynibem (w okresie pierwszego pół roku terapii co miesiąc);<br>12) badanie okulistyczne, w tym dna oka, w razie wskazań klinicznych - dla terapii skojarzonej enkorafenibem z binimetynibem.<br>W przypadku stosowania inhibitorów EGFR, ALK, i ROS1, BRAF w skojarzeniu z MEK oraz sotorasibu wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4-tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące.<br>W przypadku leczenia skojarzonego ozymertynibem z chemioterapią:<br>- pkt 1-6 przed każdym podaniem chemioterapii (w tym pemetreksedu w terapii podtrzymującej) w odstępach 3-tygodniowych,<br>- pkt 1-6 w trakcie leczenia podtrzymującego wyłącznie ozymertynibem co 3 miesiące. |

| | | |
|---|---|---|
| 10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (dalej ChPL);<br>11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;<br>12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania afatynibu albo ozymertynibu albo chemioterapii opartej o pochodne platyny i pemetreksedu określonych w ChPL;<br>13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.<br>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.<br><br>**1.3. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia drugiej, trzeciej i kolejnych linii z wykorzystaniem ozymertynibu po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia afatynibem, dakomitynibem, erlotynibem, gefitynibem i potwierdzoną obecnością mutacji T790M w genie EGFR**<br>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:<br>a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego,<br>b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub wielkokomórkowego,<br>c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified - NOS);<br>2) obecność mutacji T790M w genie EGFR potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;<br>3) progresja choroby po wcześniejszym zastosowaniu afatynibu lub dakomitynibu lub erlotynibu lub gefitynibu;<br>4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego | | W przypadku lorlatynibu - niezależnie od linii leczenia - lipidogram powinien być wykonywany przed włączeniem do leczenia, po 4-6 tygodniach i następnie co 3 miesiące.<br>W przypadku stosowania immunoterapii wymienione badania powinny być wykonywane w odstępach 4-8 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące.<br>W przypadku przedoperacyjnego leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu wymienione badania powinny być wykonane przed każdym podaniem niwolumabu.<br>W przypadku leczenia konsolidującego durwalumabem badania powinny być wykonywane w odstępach 4 tygodniowych przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące (wyjątek - badania czynnościowe tarczycy i badanie EKG wykonywane co 12 tygodni).<br>W przypadku leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem i dwoma cyklami chemioterapii lub cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny albo durwalumabem w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią:<br>- pkt 1-7 przed każdym podaniem chemioterapii (w tym pemetreksedu w terapii podtrzymującej),<br>- pkt 1-7 w trakcie leczenia podtrzymującego wyłącznie pembrolizumabem lub durwalumabem co 3 miesiące.<br>W przypadku leczenia skojarzonego atezolizumabem z chemioterapią albo durwalumabem z chemioterapią w drobnokomórkowym raku płuca - wymienione badania powinny być wykonywane przed każdym cyklem.<br>W fazie leczenia podtrzymującego drobnokomórkowego raka płuca atezolizumabem albo durwalumabem - badania z pkt 1-8 co 4-8 tygodni przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a następnie co 3 miesiące.<br>W przypadku nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia - w trakcie leczenia skojarzonego z |

| | | |
|---|---|---|
| systemu RECIST (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;<br>5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);<br>6) wiek powyżej 18 roku życia;<br>7) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;<br>8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;<br>9) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;<br>10) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;<br>11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w ChPL;<br>12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.<br>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.<br><br>**1.4. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją V600E w genie BRAF do leczenia pierwszej lub kolejnej linii z zastosowaniem enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem**<br>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:<br>a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego,<br>b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego,<br>c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified - NOS); | | docetakselem, natomiast w trakcie monoterapii nintedanibem co 8 tygodni.<br>Każde z badań diagnostycznych może zostać wykonane dodatkowo w dowolnym momencie leczenia w zależności od wskazań klinicznych.<br>W monitorowaniu bezpieczeństwa leczenia należy uwzględnić inne parametry laboratoryjne zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, jeżeli są wymagane.<br>**3. Monitorowanie skuteczności leczenia**<br>1) badanie TK klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza;<br>2) inne badania obrazowe konieczne do oceny zmian w zależności od miejsca oceny zmian przerzutowych i w zależności od sytuacji klinicznej.<br>Badania wykonywane są co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi).<br>W przypadku leczenia okołooperacyjnego pembrolizumabem badania wykonywane są w tygodniu 7 i w tygodniu 13 neoadjuwantowej fazy leczenia oraz w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem adjuwantowej fazy leczenia. Po rozpoczęciu adjuwantowej fazy leczenia, ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadza się co 6 miesięcy lub częściej w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych.<br>W przypadku uzupełniającego leczenia pooperacyjnego pembrolizumabem, atezolizumabem lub ozymertynibem ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadza się co 6 miesięcy lub w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych.<br>W przypadku leczenia atezolizumabem albo durwalumabem w drobnokomórkowym raku płuca - co 2 cykle w trakcie immunochemioterapii, następnie co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 |

| | | |
|---|---|---|
| 2) obecność mutacji V600E w genie BRAF potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;<br>3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);<br>4) nieobecność wcześniejszego leczenia systemowego w zaawansowanym raku płuca lub niepowodzenie leczenia z udziałem chemioterapii opartej na pochodnych platyny (w przypadku chorych po 70 roku życia dopuszcza się stosowanie monoterapii) lub immunoterapii (niezależnie czy stosowana była w skojarzeniu z chemioterapią czy w sekwencji);<br>5) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;<br>6) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);<br>7) wiek powyżej 18 roku życia;<br>8) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;<br>9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;<br>10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (dalej ChPL);<br>11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; | | miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi).<br>W przypadku nintedanibu badania wykonywane są co 2 cykle leczenia - w trakcie leczenia z docetakselem, następnie co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi).<br>W przypadku alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym wykonuje się badanie MR ośrodkowego układu nerwowego co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi).<br>Oceny skuteczności leczenia (odnosi się do stosowania leczenia w stadium zaawansowanym) dokonuje się zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST.<br>Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:<br>a) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie,<br>b) stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD),<br>c) całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS).<br>**4. Monitorowanie programu**<br>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;<br>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD) |

| | | |
|---|---|---|
| 12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania enkorafenibu i binimetynibu określonych w ChPL;<br>13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.<br>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.<br><br>**1.5. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem ozymertynibu i potwierdzoną obecnością mutacji w genie EGFR**<br>1) rozpoznanie pooperacyjne gruczołowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą komponenty gruczolakoraka;<br>2) obecność mutacji aktywującej w genie EGFR z delecją w eksonie 19. lub substytucją w eksonie 21. potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;<br>3) zaawansowanie patomorfologiczne w stopniu IB - III według klasyfikacji UICC z 2016 roku;<br>4) uprzednie poddanie radykalnemu leczeniu chirurgicznemu niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej;<br>5) wiek powyżej 18 roku życia;<br>6) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;<br>7) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;<br>8) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;<br>9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; | | oraz czas do progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;<br>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ. |

| | | |
|---|---|---|
| 10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania ozymertynibu określonych w ChPL;<br>11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.<br>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.<br><br>**1.6. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji z rearanżacją w genie ALK z zastosowaniem alektynibu**<br>1) rozpoznanie pooperacyjne gruczołowego raka płuca lub niedrobnokomórkowego raka płuca z przewagą komponenty gruczolakoraka;<br>2) zaawansowanie patomorfologiczne od IB (guzy ≥ 4 cm) do IIIA wg 7. edycji klasyfikacji TNM;<br>3) wcześniejsze radykalne leczenie chirurgiczne (cecha R0) w okresie do 12 tygodni przed rozpoczęciem leczenia alektynibem;<br>4) brak wcześniejszego leczenia chemioterapią lub radioterapią;<br>5) obecność rearanżacji w genie ALK na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;<br>6) wiek powyżej 18 roku życia;<br>7) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;<br>8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;<br>9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;<br>10) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; | | |

| | | |
|---|---|---|
| 11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania alektynibu określonych w ChPL;<br>12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.<br>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.<br><br>**1.7. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii z ekspresją PD-L1 na komórkach guza z zastosowaniem atezolizumabu**<br>1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;<br>2) zaawansowanie pooperacyjne wg 8. wersji klasyfikacji TNM:<br>a) IIA i IIB oraz IIIA,<br>b) pT3pN2;<br>3) wcześniejsza radykalna (cecha R0) resekcja guza płuca i limfadenektomia węzłów chłonnych śródpiersia;<br>4) przebyta chemioterapia uzupełniająca oparta na pochodnych platyny, zgodnie z wytycznymi postępowania, w okresie do 8 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia;<br>5) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 ≥ 50 w materiale pooperacyjnym potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;<br>6) brak obecności mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;<br>7) wykluczenie wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadjuwantowego);<br>8) wiek powyżej 18 roku życia; | | |

| | | |
|---|---|---|
| 9) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;<br>10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z ChPL;<br>11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;<br>12) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;<br>13) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;<br>14) nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu określonych w ChPL;<br>15) wykluczenie jednoczesnego stosowania leków ukierunkowanych molekularnie;<br>16) ustąpienie lub zmniejszenie do 1. stopnia niepożądanych działań związanych z wcześniejszym leczeniem (wyjątek: utrata owłosienia);<br>17) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.<br>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.<br><br>**1.8. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem pembrolizumabu w monoterapii**<br>1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;<br>2) zaawansowanie patomorfologiczne w stopniu: IB (guzy T2a o średnicy 4 cm) lub II lub IIIA lub IIIB [(T3-4 (guzy o średnicy >7 cm), N2 wg 8. wersji klasyfikacji TNM; | | |

| | | |
|---|---|---|
| 3) wcześniejsza radykalna (cecha R0) resekcja guza płuca i limfadenektomia węzłów chłonnych śródpiersia;<br>4) przebyta chemioterapia uzupełniająca oparta na pochodnych platyny, zgodnie z wytycznymi postępowania;<br>5) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 < 50% w materiale pooperacyjnym potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;<br>6) nieobecność mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, potwierdzona na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;<br>7) wykluczenie wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadjuwantowego);<br>8) wiek powyżej 18 roku życia;<br>9) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;<br>10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;<br>11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;<br>12) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;<br>13) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych, z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;<br>14) nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu określonych w ChPL; | | |

| | | |
|---|---|---|
| 15) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.<br><br>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.<br><br>**1.9. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej, do leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią**<br><br>1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;<br><br>2) stopień zaawansowania klinicznego: II - IIIA + IIIB (tylko dla T2-T4 N2, pod warunkiem możliwości wykonania doszczętnej resekcji);<br><br>3) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych ≥ 1% potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;<br><br>4) nieobecność mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy potwierdzona na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;<br><br>5) wiek powyżej 18 roku życia;<br><br>6) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;<br><br>7) nieobecność czynników klinicznych uniemożliwiających przeprowadzenie resekcji chirurgicznej;<br><br>8) wydolność układu oddechowego umożliwiająca kwalifikację do resekcji chirurgicznej;<br><br>9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; | | |

| | | |
|---|---|---|
| 10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych stanowiących przeciwwskazanie do immunoterapii lub chemioterapii;<br>11) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;<br>12) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;<br>13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu określonych w ChPL;<br>14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.<br>Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.<br><br>**1.10. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia okołooperacyjnego z zastosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie pembrolizumabu w monoterapii po zabiegu chirurgicznym:**<br>1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy);<br>2) nieobecność mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, potwierdzona na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;<br>3) przedoperacyjny stopień zaawansowania klinicznego: II, IIIA lub IIIB (N2) wg 8. wersji klasyfikacji TNM, pod warunkiem potwierdzenia możliwości doszczętnego leczenia chirurgicznego;<br>4) chorzy wcześniej nieleczeni systemowo i nie poddawani radioterapii niedrobnokomórkowego raka płuca; | | |

| | | |
|---|---|---|
| 5) stwierdzenie możliwości przeprowadzenia doszczętnego leczenia chirurgicznego niedrobnokomórkowego raka płuca przez chirurga klatki piersiowej;<br>6) wiek powyżej 18 roku życia;<br>7) stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;<br>8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z ChPL;<br>9) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;<br>10) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;<br>11) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych, z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;<br>12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu i chemioterapii określonych w ChPL;<br>13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.<br>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.<br><br>**1.11. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z rearanżacją w genie ALK lub ROS1 do leczenia z wykorzystaniem substancji czynnej**<br>**- kryzotynib (rearanżacja genów ALK lub ROS1) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii),**<br>**- alektynib (rearanżacja genu ALK) albo brygatynib (rearanżacja genu ALK) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii lub po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem),**<br>**- lorlatynib (rearanżacja genu ALK) w leczeniu pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem inhibitora ALK drugiej generacji),** | | |

| | | |
|---|---|---|
| **- entrektynib (rearanżacja genu ROS1) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii);**<br>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:<br>a) raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego,<br>b) raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego lub raka wielkokomórkowego,<br>c) raka niedrobnokomórkowego bez ustalonego podtypu (ang. not otherwise specified - NOS);<br>2) obecność rearanżacji w genie ALK lub ROS1 na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;<br>3) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;<br>4) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);<br>5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);<br>6) wiek powyżej 18 roku życia;<br>7) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;<br>8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; | | |

| | | |
|---|---|---|
| 9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;<br>10) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;<br>11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania kryzotynibu albo alektynibu albo brygatynibu albo lorlatynibu albo entrektynibu określonych w ChPL;<br>12) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.<br>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.<br><br>**1.12. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) z wykorzystaniem substancji czynnej: pembrolizumab albo atezolizumab albo cemiplimab albo cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny albo niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem albo durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem**<br>**- rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 ≥ 50% - pembrolizumab albo atezolizumab albo cemiplimab w monoterapii,**<br>**- rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 < 50% - pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,**<br>**- rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 < 50% - pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną,**<br>**- rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 < 50% - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny,**<br>**- rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 ≥ 1% - cemiplimab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny,**<br>**- rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 < 50% - durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i pochodną platyny,** | | |

| | | |
|---|---|---|
| **- rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 < 50% - durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny;**<br>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;<br>2) ocena ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu:<br>a) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 50% lub większy - kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu albo atezolizumabu albo cemiplimabu w monoterapii,<br>b) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 poniżej 50% - kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu albo niwolumabu i ipilimumabu albo durwalumabu i tremelimumabu w skojarzeniu z chemioterapią,<br>c) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 1% lub większy - kryterium kwalifikacji do stosowania cemiplimabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny;<br>3) wykluczenie obecności mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1 w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS (w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane);<br>4) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);<br>5) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;<br>6) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); | | |

| | | |
|---|---|---|
| 7) wiek powyżej 18 roku życia;<br>8) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;<br>9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;<br>10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;<br>11) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;<br>12) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;<br>13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu, atezolizumabu, cemiplimabu, niwolumabu i ipilimumabu, durwalumabu i tremelimumabu, pemetreksedu, paklitakselu, pochodnych platyny określonych w odpowiednich ChPL;<br>14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.<br>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.<br><br>**1.13. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia kolejnej linii z zastosowaniem niwolumabu albo atezolizumabu we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia)**<br>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy);<br>2) wykluczenie mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK i ROS1 w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS; | | |

| | | |
|---|---|---|
| 3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);<br>4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;<br>5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);<br>6) wiek powyżej 18 roku życia;<br>7) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;<br>8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;<br>9) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;<br>10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;<br>11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;<br>12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu lub atezolizumabu określonych w ChPL;<br>13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.<br>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. | | |

| | | |
|---|---|---|
| **1.14. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o typie gruczołowym do leczenia kolejnej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii, immunoterapii, chemioimmunoterapii) z zastosowaniem nintedanibu**<br>1) rozpoznanie histologiczne raka gruczołowego płuca;<br>2) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);<br>3) niepowodzenie wcześniejszego leczenia chemioterapią opartą na pochodnych platyny lub immunoterapią lub chemioimmunoterapią;<br>4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;<br>5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);<br>6) wiek powyżej 18 roku życia;<br>7) sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;<br>8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących (ze szczególnym uwzględnieniem nadciśnienia tętniczego);<br>9) wykluczenie współwystępowania choroby zakrzepowo-zatorowej;<br>10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;<br>11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; | | |

| | | |
|---|---|---|
| 12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania nintedanibu i docetakselu określonych w ChPL;<br>13) wykluczenie wcześniejszego stosowania docetakselu oraz leków antyangiogennych;<br>14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.<br>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.<br><br>**1.15. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego (immunoterapia lub immunochemioterapia lub chemioterapia z zastosowaniem związków platyny) z mutacją G12C w genie KRAS z zastosowaniem sotorasibu**<br>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne:<br>a) raka gruczołowego lub raka niedrobnokomórkowego z przewagą raka gruczołowego,<br>b) raka wielkokomórkowego;<br>2) obecność mutacji G12C w genie KRAS (ang. Kirsten rat sarcoma virus KRAS) potwierdzona z wykorzystaniem zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;<br>3) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenie leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia);<br>4) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;<br>5) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym | | |

| | | |
|---|---|---|
| układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);<br>6) wiek powyżej 18 roku życia;<br>7) stan sprawności w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG;<br>8) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;<br>9) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;<br>10) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;<br>11) nieobecność przeciwwskazań do stosowania sotorasibu określonych w aktualnej ChPL;<br>12) wykluczenie jednoczesnego stosowania chemioterapii oraz innych leków ukierunkowanych molekularnie;<br>13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;<br>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.<br><br>**1.16. Chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia konsolidującego durwalumabem**<br>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy);<br>2) zaawansowanie kliniczne w stopniu III - chorzy po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny;<br>3) brak progresji choroby po radiochemioterapii jednoczasowej - stan potwierdzony w badaniu tomografii komputerowej (TK wykonanym w okresie do 6 tygodni po zakończeniu radioterapii); | | |

| | | |
|---|---|---|
| 4) stan sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;<br>5) wiek powyżej 18 roku życia;<br>6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;<br>7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;<br>8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;<br>9) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;<br>10) Nieobecność przeciwwskazań do stosowania durwalumabu określonych w ChPL;<br>11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.<br>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.<br><br>**1.17. Chorych na drobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii z zastosowaniem atezolizumabu (w skojarzeniu z karboplatyną oraz etopozydem w fazie indukcji) albo durwalumabu (w skojarzeniu z pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i etopozydem w fazie indukcji)**<br>1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne drobnokomórkowego raka płuca;<br>2) zaawansowanie kliniczne: stadium choroby rozległej (ang. *extensive stage*) wg klasyfikacji VASLG lub IV stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM;<br>3) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego | | |

| | | |
|---|---|---|
| systemu RECIST (ang. *response evaluation criteria in solid tumours*) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych;<br>4) wiek powyżej 18 roku życia;<br>5) stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;<br>6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;<br>7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyjątkiem cukrzycy, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, wyprysku, liszaja płaskiego i bielactwa;<br>8) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania chemioterapii, w tym odpowiednia czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;<br>9) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;<br>10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu albo durwalumabu określonych w ChPL;<br>11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem;<br>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.<br><br>**1.18. Chorych na międzybłoniaka opłucnej do leczenia pierwszej linii (chorzy wcześniej nie poddawani leczeniu systemowemu) z zastosowaniem niwolumabu i ipilimumabu**<br>1) rozpoznanie międzybłoniaka opłucnej niekwalifikującego się do leczenia radykalnego;<br>2) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. *response evaluation criteria in solid tumours*) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; | | |

| | | |
|---|---|---|
| 3) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);<br>4) wiek powyżej 18 roku życia;<br>5) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;<br>6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;<br>7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa;<br>8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;<br>9) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL;<br>10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu i ipilimumabu określonych w ChPL;<br>11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.<br>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.<br>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, w celu zapewnienia kontynuacji leczenia, pod warunkiem że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego oraz nie spełniali kryteriów wyłączenia wskazanych w pkt 3, a łączny czas leczenia od rozpoczęcia terapii nie jest dłuższy niż wskazano w pkt 2.<br>**2. Określenie czasu leczenia w programie** | | |

| | | |
|---|---|---|
| **2.1. Inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (afatynib, ozymertynib) lub ALK/ROS1 (kryzotynib, entrektynib, alektynib, brygatynib, lorlatynib) lub inhibitor angiogenezy (nintedanib) lub inhibitor KRAS (sotorasib) lub inhibitor BRAF w skojarzeniu z inhibitorem MEK (enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem)**<br><br>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami stosowania leków oraz kryteriami wyłączenia z programu.<br><br>1) stosowanie leków anty-EGFR w ramach pierwszej linii (afatynib, ozymertynib) lub drugiej, trzeciej i kolejnych linii leczenia (ozymertynib) albo leków anty-ROS1 lub anty-ALK w ramach pierwszej lub kolejnej linii leczenia (kryzotynib, entrektynib, alektynib, brygatynib, lorlatynib) albo inhibitora angiogenezy (nintedanib) albo anty-KRAS w drugiej i kolejnej linii leczenia (sotorasib) albo leków anty-BRAF w skojarzeniu z anty-MEK (enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem) w ramach pierwszej lub kolejnych linii leczenia jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;<br><br>2) stosowanie ozymertynibu w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii według schematu zawierającego pochodną platyny i pemetreksed jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających zastosowanie chemioterapii możliwa jest kontynuacja leczenia w monoterapii ozymertynibem pod warunkiem utrzymywania się obiektywnej korzyści klinicznej;<br><br>3) stosowanie ozymertynibu w ramach leczenia uzupełniającego po leczeniu chirurgicznym jest prowadzone do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia lub maksymalnie przez 36 miesięcy. Podczas stosowania ozymertynibu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia zgodnie z ChPL;<br><br>4) stosowanie ozymertynibu w ramach leczenia konsolidującego jest prowadzone do stwierdzenia progresji lub wystąpienia | | |

| | | |
|---|---|---|
| działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia. Podczas stosowania ozymertynibu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia zgodnie z ChPL;<br><br>5) stosowanie alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym (cecha R0) jest prowadzone do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia lub maksymalnie przez 24 miesiące;<br><br>6) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech - nowych - zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK i ROS1, KRAS, BRAF w skojarzeniu z MEK dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia) - nie dotyczy stosowania alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym;<br><br>7) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK i ROS1, KRAS, BRAF w skojarzeniu z MEK dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu leczenia miejscowego ablacyjnego (radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia) - nie dotyczy stosowania alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym;<br><br>8) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):<br><br>a) przed leczeniem - do 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku,<br><br>b) w czasie leczenia - co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata (w przypadku alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym wykonuje się badanie MR ośrodkowego układu nerwowego co 6 miesięcy), a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi); | | |

| | | |
|---|---|---|
| 9) badania obrazowe obejmują ocenę według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST:<br>a) zmiany pierwotnej - badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza,<br>b) zmian przerzutowych - badanie TK lub inne badania obrazowe (np. magnetyczny rezonans - MR, pozytonowa tomografia emisyjna - PET).<br>**2.2. Inhibitory PD-1 (pembrolizumab, cemiplimab, cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, niwolumab, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem) lub PD-L1 (atezolizumab)**<br>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami terapii oraz z kryteriami wyłączenia z programu.<br>1) stosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (pembrolizumab, niwolumab, niwolumab z ipilimumabem, cemiplimab, atezolizumab) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;<br>2) stosowanie atezolizumabu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii obejmuje okres 1 roku lub do stwierdzenia nawrotu choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację;<br>3) stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w ramach przedoperacyjnego leczenia wstępnego, u chorych kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej obejmuje 3 cykle leczenia lub jest krótsze w przypadku stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;<br>4) stosowanie pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym wczesnego raka płuca - w fazie leczenia wstępnego, przed zabiegiem chirurgicznym - jest prowadzone przez maksymalnie | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 4 cykle (4 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub 2 dawki po 400 mg co 6 tygodni) oraz w fazie leczenia uzupełniającego, po zabiegu chirurgicznym - przez maksymalnie 13 cykli (13 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 7 dawek po 400 mg co 6 tygodni) lub w obu ww. przypadkach do wystąpienia progresji lub nawrotu choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych lub podjęcia przez lekarza decyzji o zaprzestaniu podawania;<br>5) stosowanie pembrolizumabu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnej resekcji obejmuje okres ok. 1 roku (do zakończenia 18. podań w przypadku dawkowania co 3 tygodnie albo do zakończenia 9. podań w przypadku dawkowania co 6 tygodni) lub do stwierdzenia nawrotu choroby, pojawienia się nowego nowotworu złośliwego lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację;<br>6) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech - nowych - zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia);<br>7) w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia); nie dotyczy atezolizumabu albo pembrolizumabu stosowanego w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego, niwolumabu stosowanego przedoperacyjnie oraz pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym wczesnego raka płuca;<br>8) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):<br>a) przed leczeniem - do 28 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki leku,<br>b) w czasie leczenia - co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata | | |

| | | |
|---|---|---|
| leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi);<br><br>9) badania obrazowe obejmują ocenę według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST:<br>a) zmiany pierwotnej - badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza,<br>b) zmian przerzutowych - badanie TK lub inne badania obrazowe (np. magnetyczny rezonans - MR, pozytonowa tomografia emisyjna - PET);<br><br>10) w przypadku leczenia atezolizumabem w drobnokomórkowym raku płuca dopuszcza się profilaktyczną radioterapię OUN w trakcie stosowania atezolizumabu w fazie leczenia podtrzymującego (monoterapia).<br><br>**2.3. Inhibitor PD-L1 (durwalumab, durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem)**<br><br>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z zasadami oraz kryteriami wyłączenia z programu.<br><br>1) stosowanie durwalumabu w leczeniu konsolidującym (pkt 1.15) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy.<br><br>Podczas stosowania durwalumabu możliwe jest okresowe przerwanie leczenia zgodnie z ChPL;<br><br>2) stosowanie durwalumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (pkt. 1.11) oraz drobnokomórkowego raka płuca (pkt 1.16) jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności;<br><br>3) w czasie leczenia konieczne jest wykonywanie badań obrazowych (dodatkowe badania obrazowe wykonuje się w zależności od sytuacji klinicznej):<br><br>a) w leczeniu konsolidującym:<br>- przed leczeniem - w okresie do 6 tygodni od zakończenia | | |

| | | |
|---|---|---|
| radiochemioterapii,<br>- w czasie leczenia - co 3 miesiące,<br><br>b) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca:<br>- przed leczeniem - w okresie do 6 tygodni od zakończenia radiochemioterapii,<br>- w czasie leczenia - co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata leczenia, a następnie co 6 miesięcy (dotyczy chorych z utrzymującymi się korzyściami klinicznymi);<br><br>c) w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca:<br>- w czasie leczenia łącznie z chemioterapią - przed trzecim (3.) cyklem leczenia,<br>- w trakcie monoterapii - przed pierwszym (1.) cyklem i następnie co 3 cykle leczenia;<br><br>4) badania obrazowe obejmują ocenę według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST:<br>a) zmiany pierwotnej - badanie tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej z objęciem nadbrzusza,<br><br>5) w przypadku leczenia durwalumabem w drobnokomórkowym raku płuca dopuszcza się profilaktyczną radioterapię OUN w trakcie stosowania durwalumabu w fazie leczenia podtrzymującego (monoterapia).<br><br>**3. Kryteria wyłączenia z programu**<br><br>1) wystąpienie progresji choroby potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym ocenionej według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST<br><br>a) oligoprogresja - w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia jednej do trzech - nowych zmian poza ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK, ROS1, KRAS, BRAF w skojarzeniu z MEK oraz inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (najczęściej radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia), | | |

| | | |
|---|---|---|
| b) oligoprogresja - w przypadku pojawienia się w trakcie leczenia nowych zmian w obrębie OUN u chorych leczonych systemowo inhibitorami EGFR, ALK, ROS1, KRAS, BRAF w skojarzeniu z MEK oraz inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dopuszcza się kontynuowanie leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego (radioterapia, radioterapia stereotaktyczna wysokodawkowa lub chirurgia),<br>c) powyższa sytuacja (oligoprogresja) nie dotyczy chorych leczonych konsolidująco durwalumabem po radiochemioterapii, chorych leczonych na drobnokomórkowego raka płuca z udziałem atezolizumabu albo durwalumabu oraz nie dotyczy chorych w ramach przedoperacyjnego leczenia wstępnego przed resekcją z zastosowaniem niwolumabu, jak również nie dotyczy chorych w ramach uzupełniającego leczenia pooperacyjnego z zastosowaniem atezolizumabu albo pembrolizumabu oraz chorych po radykalnym leczeniu chirurgicznym alektynibem oraz nie dotyczy chorych w leczeniu okołooperacyjnym wczesnego raka płuca pembrolizumabem;<br>2) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu chorego bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym;<br>3) wystąpienie klinicznie istotnej toksyczności leczenia lub wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego będącego zagrożeniem życia według oceny lekarza prowadzącego;<br>4) wystąpienie toksyczności leczenia wymagającej zakończenia leczenia zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL;<br>5) wystąpienie istotnej klinicznie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą;<br>6) obniżenie stanu sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;<br>7) przerwanie stosowania inhibitorów EGFR, ALK, ROS1, KRAS dłuższe niż 8 tygodni albo inhibitorów immunologicznych | | |

| | | |
|---|---|---|
| punktów kontrolnych dłuższe niż 12 tygodni wskutek wystąpienia niepożądanych działań leczenia;<br>8) pogorszenie jakości życia chorego o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;<br>9) wycofanie zgody na udział w programie (rezygnacja chorego);<br>10) upłynięcie 12 miesięcznego okresu leczenia - dotyczy stosowania durwalumabu do leczenia konsolidującego albo atezolizumabu po całkowitej resekcji;<br>**11)** upłynięcie 24 miesięcznego okresu leczenia - dotyczy stosowania alektynibu w ramach leczenia uzupełniającego po radykalnym leczeniu chirurgicznym. | | |

# Spis rysunków

Rys. 1. Szlak sygnałowy MAPK [Riely 2022]. ..... 13
Rys. 2. Kolejność wykonywania badań diagnostycznych w celu uzuskania rozpoznania morfologicznego raka płuca [Szczeklik 2024]. ..... 17
Rys. 3. Szacowana zachorowalność na nowotwory w 2020 r. - rozkład procentowy - na całym świecie, z uwzględnieniem obu płci i wszystkich grup wiekowych. ..... 23
Rys. 4. Szacowana zachorowalność na nowotwory w 2020 r. - rozkład procentowy - UE-27, z uwzględnieniem obu płci i wszystkich grup wiekowych [ECIS 2022]. ..... 24
Rys. 5. Szacowana liczba nowych przypadków raka płuc na świecie w 2020 r. ..... 25
Rys. 6. Szacowana liczba nowych przypadków raka płuc w UE-27 w 2020 r. ..... 25
Rys. 7. Szacowany rozkład nowych przypadków raka płuc na świecie w 2020 r. - według grup wiekowych. ..... 26
Rys. 8. Szacowany rozkład nowych przypadków raka płuca w UE-27 w 2020 r. - według grup wiekowych. ..... 26
Rys. 9. Trendy umieralności na najczęstsze nowotwory złośliwe u mężczyzn w Polsce w latach 1980-2021. ..... 28
Rys. 10. Trendy umieralności na najczęstsze nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce w latach 1980-2021. ..... 29
Rys. 11. Przeżycie wolne od progresji u pacjentów z zaawansowanym NDRP w zależności od wykrytych mutacji [Mazieres 2019]. ..... 31
Rys. 12. Schamat postępowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca [Szczeklik 2024]. ..... 35

# Spis tabel

Tab. 1. Najczęstsze objawy raka płuc [NHS 2022]....11
Tab. 2. Występowanie biomarkerów w NDRP [Planchard 2020]....15
Tab. 3. Klasyfikacja TNM (edycja 8. z 2017 r.) w niedrobnokomórkowym raku płuca - cecha T (guz pierwotny) [MP 2024]....18
Tab. 4. Klasyfikacja TNM (edycja 8. z 2017 r.) w niedrobnokomórkowym raku płuca - cecha N (przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych) [MP 2024]....19
Tab. 5. Klasyfikacja TNM (edycja 8. z 2017 r.) w niedrobnokomórkowym raku płuca - cecha M (przerzuty odległe) [MP 2024]....19
Tab. 6. Stopnie zaawansowania raka płuca (edycja 8. TNM z 2017 r.) [MP 2024]....20
Tab. 7. Stopień złośliwości raka płuca [Szczeklik 2024]....20
Tab. 8. Najczęstsze objawy raka płuc [NHS 2022]....21
Tab. 9. Krajowy Rejestr Nowotworów - dane za 2023 r.....27
Tab. 10. Chorobowość nowotworów złośliwych nerki na świecie i w Polsce.....27
Tab. 11. Wskaźniki 3-letniego przeżycia w raku płuca niedrobnokomórkowego według stadium w chwili rozpoznania (2010-2014) [Arnold 2019].....30
Tab. 12. Oszacowanie liczebności populacji docelowej....32
Tab. 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej .....36
Tab. 14. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Braftovi® we wnioskowanym wskazaniu....45
Tab. 15. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Mektovi® we wnioskowanym wskazaniu....46
Tab. 16. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego Braftovi®.....48
Tab. 17. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego Mektovi®....48
Tab. 18. Zalecane modyfikacje dawki enkorafenibu stosowanego w skojarzeniu z binimetynibem w leczeniu czerniaka lub NDRP.....50
Tab. 19. Zalecane modyfikacje dawki enkorafenibu stosowanego w skojarzeniu z binimetynibem lub w skojarzeniu z cetuksymabem w przypadku wybranych działań niepożądanych.....50
Tab. 20. Zalecane modyfikacje dawki enkorafenibu stosowanego w skojarzeniu z binimetynibem lub w skojarzeniu z cetuksymabem w przypadku innych działań niepożądanych.....52
Tab. 21. Zalecane modyfikacje dawki benimetynibu (stosowanego w skojarzeniu z enkorafenibem) w przypadku wybranych działań niepożądanych.....53
Tab. 22. Zalecane modyfikacje dawki binimetynibu (stosowanego w skojarzeniu z enkorafenibem) w przypadku innych działań niepożądanych .....55
Tab. 23. Działania niepożądane.....59
Tab. 24. Działania niepożądane występujące u pacjentów otrzymujących binimetynib w skojarzeniu z enkorafenibem w zalecanych dawkach (n = 372) .....67

Tab. 25. Sposób i poziom finansowania enkorafenibu i binimetynibu na dzień 15.12.2025. ..... 73
Tab. 26. Ceny Braftovi® i Mektovi®. ..... 74
Tab. 27. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania. ..... 75
Tab. 28. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii enkorafenibem. ..... 76
Tab. 29. Rekomendacje refundacyjne dla enkorafenibu we wnioskowanym wskazaniu. ..... 78
Tab. 30. Struktura leków według ekspertów klinicznych. ..... 81
Tab. 31. Zestawienie wybranych komparatorów. ..... 82
Tab. 32. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych w ramach programu lekowego. ..... 85
Tab. 33. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych w ramach katalogu chemioterapii. ..... 89
Tab. 34. Charakterystyka komparatorów — nintedanib. ..... 102
Tab. 35. Zestawienie działań niepożądanych wg częstości występowania. ..... 105
Tab. 36. Charakterystyka komparatorów — pembrolizumab. ..... 106
Tab. 37. Zalecane modyfikacje leczenia produktem leczniczym KEYTRUDA®. ..... 110
Tab. 38. Charakterystyka komparatorów — niwolumab. ..... 115
Tab. 39. Charakterystyka komparatorów — pemetreksedu. ..... 119
Tab. 40. Modyfikacja dawki produktu Pemetrexed Sandoz (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny - zmiany w obrazie krwi. ..... 121
Tab. 41. Modyfikacja dawki produktu Pemetrexed Sandoz (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny - działania toksyczne inne niż zmiany w obrazie krwi [a, b] ..... 122
Tab. 42. Modyfikacja dawki produktu Pemetrexed Sandoz (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) i cisplatyny - toksyczność neurologiczna. ..... 122
Tab. 43. Działania niepożądane. ..... 124
Tab. 44. Charakterystyka komparatorów — ipilimumabu. ..... 126
Tab. 45. Działania niepożądane u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem leczonych ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc. (n=767)[a] ..... 129
Tab. 46. Charakterystyka komparatorów — durwalumab. ..... 132
Tab. 47. Działania niepożądane występujące u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym NDRP, leczonych produktem leczniczym IMFINZI w dawce 10 mg/kg mc. ..... 135
Tab. 48. Charakterystyka komparatorów — tremelimumab. ..... 137
Tab. 49. Zalecana dawka produktu leczniczego IMJUDO. ..... 139
Tab. 50. Działania niepożądane u pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem. ..... 142
Tab. 51. Charakterystyka komparatorów — cemiplimab. ..... 144
Tab. 52. Zalecane modyfikacje leczenia ..... 147

Tab. 53. Działania niepożądane u pacjentów leczonych cemiplimabem w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią. ..... 153
Tab. 54. Charakterystyka komparatorów — atezolizumab. ..... 157
Tab. 55. ..... 159
Tab. 56. Podsumowanie działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych atezolizumabem ..... 163
Tab. 57. Charakterystyka komparatorów — docetaxel. ..... 167
Tab. 58. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc otrzymujących docetaksel 75 mg/m2 pc. w monoterapii. ..... 173
Tab. 59. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc otrzymujących docetaksel 75 mg/m2 pc. w skojarzeniu z cisplatyną. ..... 174
Tab. 60. Charakterystyka komparatorów — paklitaksel. ..... 175
Tab. 61. Charakterystyka komparatorów — dabrafenib. ..... 183
Tab. 62. Zalecane zmniejszanie dawek. ..... 185
Tab. 63. Schemat modyfikacji dawkowania w zależności od stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych. ..... 185
Tab. 64. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej monoterapię dabrafenibem (n=578). ..... 188
Tab. 65. Charakterystyka komparatorów — trametynib. ..... 191
Tab. 66. Zalecane zmniejszanie dawek trametynibu. ..... 193
Tab. 67. Schemat modyfikacji dawkowania w zależności od stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych. ..... 193
Tab. 68. Działania niepożądane występujące w dwóch randomizowanych badaniach III fazy z leczeniem skojarzonym, MEK115306 (n=209) i MEK116513a (n=350). ..... 196
Tab. 69. Charakterystyka komparatorów — gemcytabina. ..... 199
Tab. 70. Modyfikacja dawki gemcytabiny stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z cisplatyną w czasie trwania cyklu leczenia raka pęcherza, niedrobnokomórkowego raka płuca i raka trzustki. ..... 202
Tab. 71. Częstość występowania działań niepożądanych podczas badań klinicznych. ..... 204
Tab. 72. Charakterystyka komparatorów — winorelbina. ..... 206
**Tab. 73. Charakterystyka komparatorów — oksaliplatyna.** ..... 212
**Tab. 74. Częstość występowania działania niepożądanych.** ..... 216
**Tab. 75. Częstość występowania (% pacjentów), według stopnia nasilenia.** ..... 219
**Tab. 76. Częstość występowania (% pacjentów).** ..... 219
**Tab. 77. Częstość występowania (% pacjentów).** ..... 219
**Tab. 78. Częstość występowania (% pacjentów), według stopnia nasilenia.** ..... 221
**Tab. 79. Charakterystyka komparatorów — cisplatyna.** ..... 223

Tab. 80. Tabela działań niepożądanych (wg MedDRA) zgłaszanych podczas badań klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. .....227
**Tab. 81. Charakterystyka komparatorów — karboplatyna.**.....229
Tab. 82. Częstość występowania działań niepożądanych .....232
Tab. 83. Wagi punktów końcowych wg GRADE.....237
Tab. 84. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....239

# Bibliografia


**AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/ [Dostęp: 01.10.2020].

**Arnold 2019** Arnold M, Rutherford M, Lam F. ICBP SURVMARK-2 online tool: International Cancer Survival Benchmarking. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2019. Dostęp online: https://gco.iarc.fr/survival/survmark

**ASCO 2025** https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO-24-02785, dostęp online: 16.06.2025 r.

**AWMF 2023** https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/)

**Baik 2017** Baik CS, Myall NJ, Wakelee HA. Targeting BRAF-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: From Molecular Profiling to Rationally Designed Therapy. Oncologist. 2017 Jul;22(7):786-796. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0458. Epub 2017 May 9. PMID: 28487464; PMCID: PMC5507646.

**Barlesi 2016** Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). The Lancet. 2016 Apr;387(10026):1415-26.

**Bustamante 2019** Bustamante JG, Otterson GA. Agents to treat BRAF-mutant lung cancer. DIC. 2019 Mar 13;8:1-5.

**Cardarella 2013** Cardarella S, Ogino A, Nishino M, Butaney M, Shen J, Lydon C, et al. Clinical, Pathologic, and Biologic Features Associated with BRAF Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer. Clinical Cancer Research. 2013 Aug 15;19(16):4532-40.

**Casal-Mouriño 2021** Casal-Mouriño A, Ruano-Ravina A, Lorenzo-Gonzalez M, Rodriguez-Martinez A, Giraldo-Osorio A, Varela-Lema L, et al. Epidemiology of stage III lung cancer: frequency, diagnostic characteristics, and survival. Translational Lung Cancer Research. 2021;10(1):506-18.

**Chevallier 2021** Chevallier M, Borgeaud M, Addeo A, Friedlaender A. Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: Past, present and future. World J Clin Oncol. 2021 Apr 24;12(4):217-37.

**COGNOSCO** Dane przekazane od Wnioskodawcy. Badanie OncoZoom Rak Płuca - COGNOSCO - listopad 2024.

**Couraud 2019** Couraud S, Barlesi F, Fontaine-Deraluelle C, Debieuvre D, Merlio JP, Moreau L, et al. Clinical outcomes of non-small-cell lung cancer patients with BRAF mutations: results from the French Cooperative Thoracic Intergroup biomarkers France study. Eur J Cancer. 2019;116:86-97 (93)

**Couraud 2023** Couraud PS, Toffard S, Ranchon AC, Forest F, Le Bon F, Swalduz M, et al. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique [Guidelines on Non-Small Cells Lung Cancer : 2023 Update]. ARISTOT 2023. 2022;79

**Dagogo-Jack 2019** Dagogo-Jack I, Martinez P, Yeap BY, Ambrogio C, Ferris LA, Lydon C, et al. Impact of BRAF Mutation Class on Disease Characteristics and Clinical Outcomes in BRAF-mutant Lung Cancer. Clin Cancer Res. 2019;25(1):158-65.

**DGHO 2022** https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html

**ECIS 2022** European Commission, European Cancer Information System (ECIS). Estimates of cancer incidence and mortality in 2022, for all cancer sites. 2022; Dostęp online: 05.08.2025

https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?$0-0$1-AE27$2-All$4-1,2$3-All$6-0,85$5-2020,2020$7-7$CEstByCancer$X0_8-3$CEstRelativeCanc$X1_8-3$X1_9-AE27$CEstBySexByCancer$X2_8-3$X2_-1-1

**Eldrige 2022** Eldridge L. What is the Average Age for Getting Diagnosed With Lung Cancer? [Internet]. Verywell Health. 2022 [cited 2022 Dec 23]. Available from: https://www.verywellhealth.com/what-is-the-average-age-for-lung-cancer-2249260

**EMA 2012** European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/703715/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf

**ESMO 2020** Ruano-Raviña A, Provencio M, Calvo de Juan V, Carcereny E, Moran T, Rodriguez-Abreu D, et al. ESMO Lung cancer symptoms at diagnosis: results of a nationwide registry study. ESMO Open. 2020;5(6):e001021.

**ESMO 2025** https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guidelineoncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/management-of-advancedand-metastatic-disease/braf-v600-mutation, dostęp online: 12.12.2025 r.

**FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018.

**Frisone 2020** Frisone D, Friedlaender A, Malapelle U, Banna G, Addeo A. A BRAF new world. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2020 Aug;152:103008.

**G-BA 2025** https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1134/#english, dostęp online: 12.12.2025 r.

**Globocan 2022** https://gco.iarc.fr/en, dostęp online: 17.12.2025 r.

**HAS 2025** https://www.has-sante.fr/jcms/p_3737643/fr/braftovi-/-mektovi-encorafenib-/-binimetinib-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules, dostęp online: 16.06.2025 r.

**Hendriks 2023** Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023 Apr;34(4):358-76.

**Howlader 2021** Howlader N, Noone A. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/, based on November 2020 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2021.

**Huang 2022** Huang J, Deng Y, Tin MS, Lok V, Ngai CH, Zhang L, et al. Distribution, Risk Factors, and Temporal Trends for Lung Cancer Incidence and Mortality. Chest. 2022 Apr;161(4):1101-11.

**IARC 2021** European Commission, European Network of Cancer Registries, EUROCARE, IARC. Lung cancer factsheet in 2020 for EU-27 countries [Internet]. 2021. Available from: https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/factsheets/Lung_cancer_en-July_2021.pdf

**IARC 2023** IARC TIA for R on. Global Cancer Observatory [Internet]. [cited 2023 Oct 19]. Available from: https://gco.iarc.fr/

**IQWIG 2025** https://www.iqwig.de/projekte/a24-101.html, dostęp online: 12.12.2025 r.

**Kanwal 2017** Kanwal M, Ding XJ, Cao Y. Familial risk for lung cancer. Oncology Letters. 2017 Feb;13(2):535-42.

**KRN** https://onkologia.org.pl/pl/raporty: dostęp online: 20.05.2025 r.

**Krzakowski 2019** Krzakowski M, Jassem J, Dziadziuszko R, Kowalski DM, Olszewski W, Orłowski TM, Rzyman W, Smorczewska M. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. W: Krzakowski M, Warzocha K, redaktorzy. Zalecenia postępowania diagnostyczno-

terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 rok. Via Medica; 2013. p. 69-101.

**Leiter 2023** Leiter A, Veluswamy RR, Wisnivesky JP. The global burden of lung cancer: current status and future trends. Nat Rev Clin Oncol. 2023 Sep;20(9):624-39.

**Lin 2014** Lin L, Asthana S, Chan E, Bandyopadhyay S, Martins MM, Olivas V, et al. Mapping the molecular determinants of BRAF oncogene dependence in human lung cancer. Proc Natl Acad Sci USA [Internet]. 2014 Feb 18 [cited 2022 Jun 23];111(7). Available from: https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1320956111

**Litvak 2014** Litvak AM, Paik PK, Woo KM, Sima CS, Hellmann MD, Arcila ME, et al. Clinical Characteristics and Course of 63 Patients with BRAF Mutant Lung Cancers. Journal of Thoracic Oncology. 2014 Nov;9(11):1669-74.

**Luengo-Fernandez 2013** Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. Lancet Oncol. 2013 Nov;14(12):1165-74.

**Mapy Potrzeb Zdrowotnych** https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/epidemiologia/epidemiologia-wersja-polska-gbd/: dostęp online: 17.12.2025 r.

**Marchetti 2011** Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, Grazia Sciarrotta M, Guetti L, Chella A, et al. Clinical Features and Outcome of Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring BRAF Mutations. JCO. 2011 Sep 10;29(26):3574-9.

**Mazieres 2019** Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. Annals of Oncology. 2019 Aug 1;30(8):1321-8.

**Mendoza 2019** Mendoza DP, Dagogo-Jack I, Chen T, Padole A, Shepard JAO, Shaw AT, et al. Imaging characteristics of BRAF-mutant non-small cell lung cancer by functional class. Lung Cancer. 2019 Mar;129:80-4.

**Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. BMJ. 2009 Jul 21;339:b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535. PMID: 19622551; PMCID: PMC2714657.

**MP 2020** https://www.mp.pl/onkologia/nowotwory/rak-pluca/231698,leczenie-systemowe-chorych-na-ndrp: dostęp online: 20.05.2025 r.

**MP 2023** https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/84436,rak-pluc-objawy-przyczyny-rodzaje-badania-leczenie: dostęp online: 20.05.2025 r.

**MP 2024** https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1. dostęp online: 20.05.2025 r.

**Mu 2020** Mu Y, Yang K, Hao X, Wang Y, Wang L, Liu Y, et al. Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of 65 Patients With BRAF-Mutated Non-small Cell Lung Cancer. Front. 2020;10:603.

**Myall 2019** Myall NJ, Henry S, Wood D, Neal JW, Han SS, Padda SK, et al. Natural Disease History, Outcomes, and Co-mutations in a Series of Patients With BRAF-Mutated Non-small-cell Lung Cancer. Clinical Lung Cancer. 2019 Mar;20(2):e208-17.

**NCCN 2025** https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf, dostęp online: 12.12.2025 r.

**NCI 2022** National Cancer Institute. What Is Cancer? - NCI [Internet]. 2007 [cited 2022 Jun 2]. Dostęp online: https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer

**NHS 2022** National Health Service (NHS). NHS UK. 2022 [cited 2022 Jun 2]. Lung cancer overview. Dostęp online: https://www.nhs.uk/conditions/lung-cancer/

| | |
|---|---|
| **NICE Dabra+Tra** | Dabrafenib plus trametinib for treating BRAF V600 mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. https://www.nice.org.uk/guidance/ta898/evidence [Dostęp: 29.07.2025r.] |
| **NICE 2023** | https://www.nice.org.uk/guidance/ta898/resources/dabrafenib-plus-trametinib-for-treating-braf-v600-mutationpositive-advanced-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82613800803013, dostęp online: 16.06.2025 r. |
| **NICE 2024** | Systemic anti-cancer therapy for advanced non-small-cell lung cancer: accessible summary, https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/chapter/Treatment#systemic-anti-cancer-therapy-sact-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer, dostęp online: 12.12.2025 r. |
| **NICE 2025** | https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11140, dostęp online: 11.12.2025 r. |
| **O'Leary 2019** | O'Leary CG, Andelkovic V, Ladwa R, Pavlakis N, Zhou C, Hirsch F, et al. Targeting BRAF mutations in non-small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 2019 Dec;8(6):1119-24. |
| **Onkonet.pl** | https://www.onkonet.pl: dostęp online: 20.05.2025 r. |
| **Onkopedia 2024** | Onkopedia [Internet]. [cited 2024 Jan 16]. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Dostęp online: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc |
| **Perrone 2022** | Perrone F, Mazzaschi G, Minari R, Verzè M, Azzoni C, Bottarelli L, et al. Multicenter Observational Study on Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Harboring BRAF Mutations: Focus on Clinical Characteristics and Treatment Outcome of V600E and Non-V600E Subgroups. Cancers. 2022 Apr 16;14(8):2019. |
| **Petrek 2022** | Petrek H, Yu A. MicroRNAs in non-small cell lung cancer: Gene regulation, impact on cancer cellular processes, and therapeutic potential. Pharmacol Res Perspect [Internet]. 2019 Dec [cited 2022 Jun 2];7(6). Dostęp online: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/prp2.528 |
| **Pisapia 2020** | Pisapia P, Pepe F, Iaccarino A, Sgariglia R, Nacchio M, Russo G, et al. BRAF: A Two-Faced Janus. Cells. 2020 Dec;9(12):2549. |
| **Planchard 2020** | D. Planchard, S. Popat, K. Kerr, S. Novello, E. F. Smit, C. Faivre-Finn, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. European Society for Medical Oncology [Internet]. 2020; Dostęp online: https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31710-7/fulltext |
| **PTOK 2025** | Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Błasińska K, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, et al. Nowotwory klatki piersiowej. Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja. 2022;8(1):1-41. Opublikowany online dnia 29 maja 2025 r. |
| **Raport 2025** | https://www.mzdrowie.pl/wp-content/uploads/2025/03/15-rap-rak-pluca-2024-www.pdf |
| **Riely 2022** | Riely GJ, Ahn MJ, Felip E, Ramalingam SS, Smit EF, Tsao AS, Alcasid A, Usari T, Wissel PS, Wilner KD, Johnson BE. Encorafenib plus binimetinib in patients with BRAFV600-mutant non-small cell lung cancer: phase II PHAROS study design. Future Oncol. 2022 Mar;18(7):781-791. doi: 10.2217/fon-2021-1250. Epub 2021 Dec 17. PMID: 34918546. |
| **Rihawi 2019** | Rihawi K, Giannarelli D, Galetta D, Delmonte A, Giavarra M, Turci D, et al. BRAF Mutant NSCLC and Immune Checkpoint Inhibitors: Results From a Real-World Experience. Journal of Thoracic Oncology. 2019 Mar;14(3):e57-9. |
| **Roviello 2021** | Roviello G, D'Angelo A, Sirico M, Pittacolo M, Conter FU, Sobhani N. Advances in anti-BRAF therapies for lung cancer. Invest New Drugs. 2021 Jun;39(3):879-90. |

| | |
|---|---|
| **Rozporządzenie MZ 2021** | Rozporządzenie 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu |
| **Ruano-Raviña 2020** | Ruano-Raviña A, Provencio M, Calvo de Juan V, Carcereny E, Moran T, Rodriguez-Abreu D, et al. ESMO Lung cancer symptoms at diagnosis: results of a nationwide registry study. ESMO Open. 2020;5(6):e001021. |
| **Siegel 2023** | Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2022;68:7-30. |
| **SMC 2025** | https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/encorafenib-braftovi-nonsub-smc2865/, dostęp online: 11.12.2025 r. |
| **Szczeklik 2024** | Gajewski P, Szczeklik A. Interna Szczeklika 2024. MP Kraków 2024 |
| **Tan 2019** | Tan I, Stinchcombe TE, Ready NE, Crawford J, Datto MB, Nagy RJ, et al. Therapeutic outcomes in non-small cell lung cancer with BRAF mutations: a single institution, retrospective cohort study. Transl Lung Cancer Res. 2019 Jun;8(3):258-67. |
| **Ustawa refundacyjna 2011** | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696) |
| **Walters 2013** | Walters S, Maringe C, Coleman MP, Peake MD, Butler J, Young N, et al. Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK: a population-based study, 2004-2007. Thorax. 2013 Jun;68(6):551-64. |
| **Wiesweg 2021** | Wiesweg M, Preuß C, Roeper J, Metzenmacher M, Eberhardt W, Stropiep U, et al. BRAF mutations and BRAF mutation functional class have no negative impact on the clinical outcome of advanced NSCLC and associate with susceptibility to immunotherapy. European Journal of Cancer. 2021 May;149:211-21. |
| **Wu 2024** | Wu AH, Seow A. Chapter 79 - Epidemiology of Lung Cancer in Women. In: Goldman MB, Troisi R, Rexrode KM, editors. Women and Health (Second Edition) [Internet]. Academic Press; 2013 [cited 2024 Feb 13]. p. 1191-208. Dostęp online: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123849786000790 |
| **Zwrotnik Raka** | https://www.zwrotnikraka.pl: dostęp online: 20.05.2025 r. |