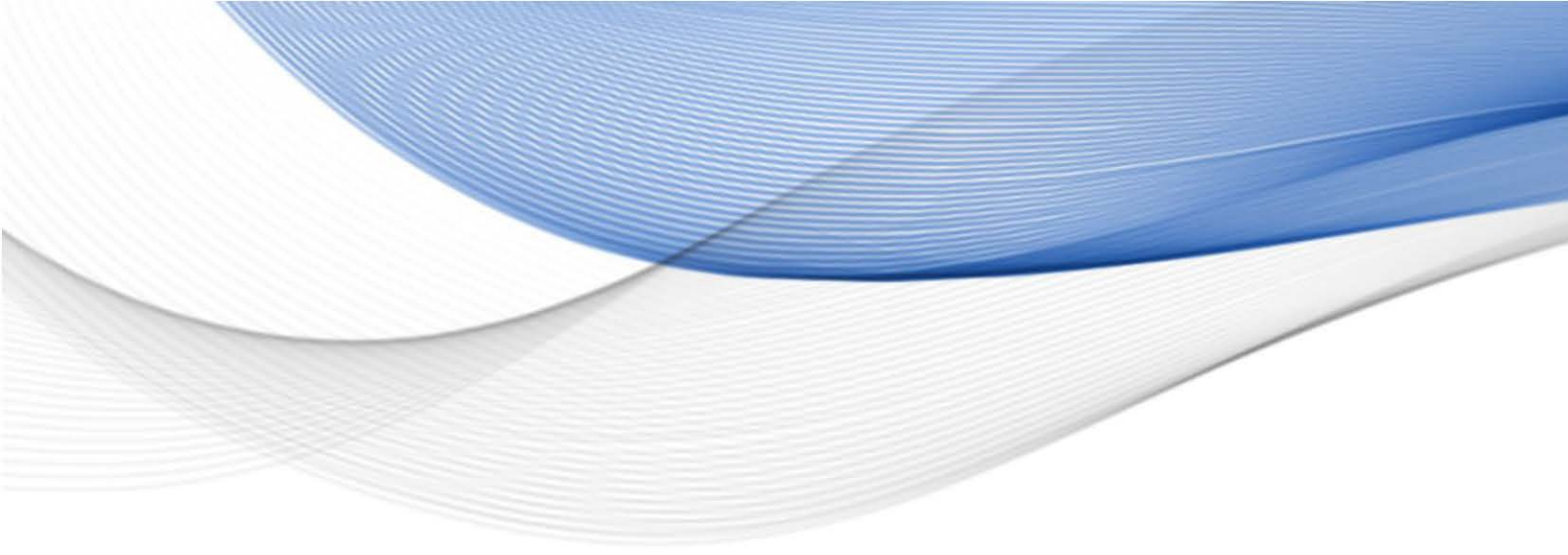




Enkoraftenib (Braftovi[®]) w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbitux[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, wrzesień 2025

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lokal 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

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	8
1 Cel pracy.....	11
2 Metodyka.....	12
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych	12
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia	12
2.3 Strategia ekstrakcji danych.....	15
2.4 Ocena jakości informacji.....	16
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)	16
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	17
3 Wyniki przeglądu systematycznego.....	18
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych ...	18
3.1.1 Opracowania pierwotne	18
3.1.2 Badania dla technologii opcjonalnych.....	20
3.1.3 Badania efektywności praktycznej.....	21
3.1.4 Opracowania wtórne	24
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	25
3.3 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu stron agencji HTA	31
3.4 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy.....	33
3.5 Ocena jakości informacji.....	36
3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	38
4 Analiza heterogeniczności badań	40
4.1 Heterogeniczność kliniczna	41
4.2 Heterogeniczność metodyczna	41
4.3 Heterogeniczność statystyczna.....	41
4.4 Podsumowanie	42
5 Analiza wyników badań pierwotnych.....	43
5.1 Enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI –skuteczność leczenia	44
5.1.1 Przeżycie całkowite (OS)	45
5.1.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)	45
5.2 Jakość życia.....	45
5.3 Profil bezpieczeństwa	47
6 Poszerzona analiza skuteczności bezpieczeństwa.....	53
6.1 Badanie BEACON – dane dla ramienia enkorafenib + cetuksymab	53
6.2 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports	57
6.3 VigAccess	59

7	Analiza wyników efektywności praktycznej	62
8	Dyskusja i ograniczenia	71
8.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki	71
8.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	73
8.2.1	Ograniczenia analizy	73
8.2.2	Ograniczenia dostępnych danych	74
8.3	Wyniki innych analiz	75
8.4	Siła dowodów	76
9	Wnioski	79
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....		81
Wnioskowana technologia.....		81
Identyfikacja opracowań pierwotnych, badań efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych		81
Technologie opcjonalne		83
Identyfikacja opracowań pierwotnych, badań efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych		83
Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....		86
Badania pierwotne		86
Badania efektywności praktycznej		87
Opracowania wtórne.....		87
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania		88
Badania pierwotne		88
Badania efektywności praktycznej		92
Opracowania wtórne.....		93
Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych.....		94
clinicaltrials.gov.....		94
clinicaltrialsregister.eu		94
Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych		95
Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych		99
Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania		101
Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w badaniach włączonych do opracowania.....		102
Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań		103
Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego		105
Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2		108
Aneks 12. Ocena jakości badań efektywności praktycznej		114
Aneks 13. Zestawienie danych wykorzystanych w celu przeprowadzenia porównań pośrednich.....		116
Aneks 14. Formularze ekstrakcji danych		118

Aneks 15. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	119
Spis rysunków.....	121
Spis tabel	122
Bibliografia	124

Wykaz skrótów i akronimów

5-FU	5-fluorouracil
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AST	aminotransferaza asparaginianowa
b.d.	brak danych
Bini	binimetynib
BRAF	gen kodujący białko BRAF, będące kinazą serynowo-treoninową (ang. <i>B-rapidly accelerated fibrosarcoma</i>)
BRAF V600E	mutacja genu BRAF w pozycji 600 (z zamianą na kwas glutaminowy - E)
CADTH	Kandadyjska agencja HTA – <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CBAG	pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. <i>coronary artery bypass graft</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CK	kinaza keratynowa (ang. <i>creatine kinase</i>)
CR	całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>)
CTCAE	Wspólne Kryteria Terminologiczne Dotyczące Działań Niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CTX	cetuksymab
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
dMMR	niedobór naprawy niedopasowań (ang. <i>deficient mismatch repair</i>)
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>);
DpR	głębokość odpowiedzi (ang. <i>depth of response</i>)
ECHO	echokardiografia
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
eGFR	szacowana szybkość filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
Enco	enkorafenib
ETS	wczesne zmniejszenie guza (ang. <i>early tumour shrinkage</i>)
FA	kwas folinowy (ang. <i>Folinic Acid</i>)
FOLFIRI	kwas folinowy + fluorouracyl + irynotekan
G-BA	Niemiecka agencja HTA – <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GGN	górną granicę norm
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń – <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HAS	Francuska agencja HTA – <i>Haute Autorite de Sante</i>
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)

HR	współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IQWiG	Niemiecka agencja HTA – <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IRI	irynotekan
ITC	pośrednie porównanie leczenia (ang. <i>indirect treatment comparison</i>)
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
IU/L	jednostki międzynarodowe na litr
KRAS	homolog wirusowego onkogenu mięsaka Kirsten u szczura (ang. <i>Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog</i>)
mCRC	przerzutowy rak jelita grubego (ang. <i>metastatic colorectal cancer</i>)
MEK	kinaza aktywowana mitogenami (ang. <i>mitogen-activated protein kinase</i>)
MRI	rezonans magnetyczny
MSI-H	nowotwór o wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. <i>microsatellite instability-high</i>)
MSS	stabilność mikrosatelitarna (ang. <i>microsatellite stable</i>)
MUGA	scyntygrafia bramkowana (ang. <i>Multi Gated Acquisition</i>)
n.d.	nie dotyczy
NICE	Brytyjska agencja HTA – <i>National Institute for health and Care Excellence</i>
NTTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
NRAS	białko należące do rodziny białek RAS (ang. <i>neuroblastoma RAS viral oncogene homolog</i>)
nRCT	nierandomizowane badanie kontrolowane (ang. <i>non-randomised controlled trial</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	odpowiedź obiektywna (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p	istotność statystyczna
Pani	panitumumab
PD	postępująca choroba (ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
pMMR	sprawną naprawą niedopasowań (ang. <i>proficient mismatch repair</i>)
PR	częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
QTcF	skorygowany odstęp QT według wzoru Fridericia
R/R	nawrót/oporność (ang. <i>relapse/refractory</i>)
RAS	grupa genów, które zostały odkryte podczas badań nad wywoływaniem mięsaków u szczurów (ang. <i>rat sarcoma</i>)

RCT	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RECIST v 1.1.	międzynarodowe kryteria służące do obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie nowotworów litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, version 1.1</i>)
RVO	zakrzepica żyły siatkówki (ang. <i>Retinal Vein Occlusion</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SD	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)
SLA	rdzeniowy zanik mięśni (ang. <i>Spinal Muscular Atrophy</i>)
SLR	systematyczny przegląd literatury (ang. <i>systematic literature review</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA – <i>Scottish Medicines Consortium</i>
TIA	przemijający atak niedokrwienny mózgu (ang. <i>Transient Ischemic Attack</i>)
TK	tomografia komputerowa
VEGF	czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
wt	dziki typ (ang. <i>wild type</i>)
β-hCG	beta podjednostka ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (ang. <i>beta human chorionic gonadotropin</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbix®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych, raportów HTA oraz badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Jakość opracowań wtórnych oceniono przy pomocy skali AMSTAR 2, badania RCT oceniano przy pomocy narzędzia Cochrane RoB 2, natomiast badania z zakresu efektywności praktycznej skalą NOS. Ocenę siły dowodów przeprowadzono zgodnie ze skalą GRADE. Przeprowadzono analizę heterogeniczności włączonych badań.

Wyniki

Do dnia 24/25.09.2025, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa jedno badanie dla wnioskowanej interwencji, tj. badanie BEACON.

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania, w ramach którego porównano bezpośrednio wnioskowaną interwencję z uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi. W toku przeglądu badań opublikowanych dla komparatorów zidentyfikowano jedno badanie: badanie Peeters 2015, w ramach którego oceniano schemat FOLFIRI (jeden z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy komparatorów). Powyższe badanie, przy uwzględnieniu pewnych założeń metodycznych wykorzystano na użytek porównania pośredniego.

W przypadku pozostałych technologii opcjonalnych nie zidentyfikowano żadnych badań, które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego. Dotyczy to zarówno braku badań, w których raportowano wyniki dla subpopulacji pacjentów z mutacją BRAF, jak również badań, w których liczba pacjentów z mutacją BRAF była niewystarczająca do przeprowadzenia rzetelnych analiz porównawczych.

Dodatkowo w toku przeszukiwania baz danych do dnia 24/25.09.2025 r. zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne + dodatkowo 1 przegląd zidentyfikowany na stronie agencji HTA oraz 7 badań z zakresu efektywności praktycznej.

Wyniki porównania pośredniego: enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI

W zakresie dwóch punktów końcowych: PFS i OS wykonano porównanie pośrednie enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI (porównanie w oparciu o wyniki badania BEACON i wyniki badania Peeters 2015).

W badaniu BEACON (badanie zidentyfikowane dla wnioskowanej interwencji) oceniano następujące ramiona leczenia: enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI/irynotekan + cetuksymab. Natomiast w badaniu Peeters 2015 porównano: FOLFIRI + panitumumab vs FOLFIRI.

Porównanie pośrednie było możliwe do przeprowadzenia przy uwzględnieniu następujących założeń:

- Założenie równoważności FOLFIRI i irynotekanu: założenie poparte wynikami badań, w ramach, których bezpośrednio porównano stosowanie samego irynotekanu vs schemat FOLFIRI i wykazano, że obie porównywane grupy nie różniły się statystycznie pod względem OS ani PFS [Graeven 2007, Clarke 2011].

- Założenie równoważności cetuksymabu i panitumumabu: założenie poparte wnioskami raportowanymi w raporcie NICE [TA439], w ramach którego wykazano, że cetuksymab i panitumumab prawdopodobnie charakteryzują się podobną skutecznością w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego typu RAS dzikiego (RAS WT). Ponadto eksperci kliniczni konsultowani w trakcie tej oceny uznali obie terapie za jednakowo skuteczne [TA439].

W zakresie obu ocenianych punktów końcowych (OS i PFS), uzyskano wynik **istotny statystycznie na korzyść terapii skojarzonej enkorafenib + cetuksymab** względem terapii schematem FOLFIRI.

Tab. 1. Wyniki z zakresu skuteczności – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Liczba uczestników (liczba badań)	HR (95% CI)	Ocena jakości (GRADE)
Enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI			
OS	486 (2 RCT)	0,39 (0,19; 0,81)	⊕○○○ Bardzo niska (ze względu na porównanie pośrednie, wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego i brak spełnienia kryterium OIS w badaniu Peeters 2015)
PFS	486 (2 RCT)	0,30 (0,14; 0,68)	⊕○○○ Bardzo niska (ze względu na porównanie pośrednie, wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego i brak spełnienia kryterium OIS w badaniu Peeters 2015)

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); OIS – *Optimal Information Size*.

Analiza bezpieczeństwa

W w zakresie analizy bezpieczeństwa przeanalizowano dane raportowane dla ramienia enkorafenib + cetuksymab z badania BEACON. Zgodnie z danymi raportowanymi w Tabernero 2021 mediana czasu ekspozycji na leczenie badanym schematem wynosiła 19 tygodni. Dane z badania BEACON wykazały, że z wyjątkiem rzadkich przypadków nefrotoksyczności, połączenie enkorafenibu z cetuksymabem jest dobrze tolerowane u większości pacjentów. Większość zdarzeń niepożądanych miała łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia, pojawiała się wcześnie i ustępowała szybko. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń nieporządných w przypadku ramienia enkorafenib + cetuksymab, należały:

- Biegunka: 38,4%;
- Nudności: 38,0%;
- Zmęczenie: 33,3%;
- Zmniejszenie apetytu: 31,0%;
- Wykwit trądzikopodobny: 30,1%.

Poszerzona analiza skuteczności

W ramach poszerzonej analizy skuteczności omówiono wyniki z zakresu skuteczności leczenia raportowane w badaniu BEACON dla punktów końcowych, które nie zostały uwzględnione w ramach porównania pośredniego, ze względu na brak adekwatnych danych po stronie komparatora.

Ramię enkorafenibu + cetuksymabu wykazało realną i trwałą aktywność przeciwnowotworową, zarówno w postaci odpowiedzi częściowych (16%) i całkowitych (3%), jak i stabilizacji choroby (56%). Leczenie było skuteczne, niezależnie od liczby wcześniejszych linii terapii, a u znacznej części pacjentów odpowiedź utrzymywała się przez ≥6 miesięcy (37%).

Ponadto, w badaniu BEACON wykazano, że kombinacja enkorafenibu z cetuksymabem, opóźnia pogorszenie jakości życia u wcześniej leczonych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E.

Efektywność praktyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo schematu enkorafenib + cetuksymab zostały potwierdzone nie tylko w badaniu klinicznym BEACON, ale również w badaniach prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Dane z rejestrów i obserwacji retrospektywnych wskazują na utrzymanie korzyści w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji, a także potwierdzają możliwość kontrolowania profilu bezpieczeństwa, zgodny z wynikami badań klinicznych.

W zidentyfikowanych badaniach RWE mediana OS wynosiła od 6,7 miesiący (badanie Zwart 2024) do 12,6 miesiący (badanie Fernandez-Montes 2024). Mediana PFS wynosiła natomiast od 4,5 miesiący (badania Gallois 2024 i Ambrosini 2024) do 5,1 miesiący (badanie Ambrosini 2024). Krótsza mediana przeżycia całkowitego raportowana w badaniu Zwart 2024 vs wyniki badania BEACON, wynikała z powodu gorszej jakości stanu zdrowia części pacjentów rzeczywistych i obecności przeciwwskazań do leczenia.

Wnioski

Enkorafenib + cetuksymab stanowi skuteczną i bezpieczną opcję leczenia pacjentów przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym.

W zakresie uwzględnionych komparatorów, porównanie możliwe było do przeprowadzenia jedynie vs schemat FOLFIRI. W zakresie dwóch punktów końcowych uwzględnionych w ramach porównania pośredniego (PFS i OS), wykazano istotną statystycznie przewagę wnioskowanego schematu leczenia vs schemat FOLFIRI.

Analiza zdarzeń niepożądanych wykazała, że połączenie enkorafenibu z cetuksymabem jest dobrze tolerowane u większości pacjentów. Większość zdarzeń niepożądanych miała łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia, pojawiała się wcześnie i ustępowała szybko. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych w przypadku ramienia enkorafenib + cetuksymab, należały biegunka i nudności.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbitux®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym.

Zamieszczony w Tab. 2 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Braftovi].

Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym.
Interwencja (I)	Enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbitux®).
Komparator (C)	• FOLFIRI (kwas folinowy + fluorouracyl + irynotekan); • FOLFOX (kwas folinowy + fluorouracyl + oksaliplatyna); • FOLFIRI + bewacyzumab; • FOLFOX + bewacyzumab; • FOLFIRI + aflibercept; • triflurydyna + typiracyl; • triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab; • regorafenib; • frukwintynib.
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: • przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>); • przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. <i>progression free survival</i>); • obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR, ang. <i>objective response rate</i>). Bezpieczeństwo: • zdarzenia i działania niepożądane. Jakość życia.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: • randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną lub w przypadku ich braku – badania obserwacyjne. Opracowania wtórne: • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej: • jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

2 Metodyka

2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE oraz The Cochrane Library. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W zaprojektowanych strategiach nie zastosowano żadnych filtrów ograniczających. Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych. W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczano przedziału czasowego. Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 24.09 - 25.09.2025 r.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 3, Tab. 4, Tab. 5, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Pacjenci bez mutacji BRAF. Badania na zdrowych ochotnikach. Mała liczebność próby, tj. liczba pacjentów z ocenianą mutacją poniżej 20 osób w obu porównywanych ramionach leczenia.
Interwencja	Enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem. Zalecana dawka enkorafenibu wynosi 300 mg raz na dobę. Dawkowanie cetuksymab: - Schemat dawkowania co tydzień: cetuksymab podawany jest raz w tygodniu. Początkowa dawka wynosi 400 mg cetuksymabu na m² powierzchni ciała (pc.). Wszystkie kolejne cotygodniowe dawki wynoszą 250 mg/m² pc. - Schemat dawkowania co dwa tygodnie: cetuksymab podawany jest raz co dwa tygodnie. Każda dawka wynosi 500 mg cetuksymabu na m² pc.	Preparat enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem podawany w innych dawkach niż zarejestrowana. Enkorafenib stosowany w skojarzeniu z inną substancją niż cetuksymab.
Komparatory	- FOLFIRI (kwas folinowy + fluorouracyl + irynotekan); - FOLFOX (kwas folinowy + fluorouracyl + oksaliplatyna); - FOLFIRI + bewacyzumab; - FOLFOX + bewacyzumab; - FOLFIRI + aflibercept; - triflurydyna + typiracyl; - triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab; - regorafenib; - frukwinintynib.	Badania, których nie można było uwzględnić w ramach ewentualnego porównania pośredniego ze względu na niewłaściwe ramiona leczenia.
Punkty końcowe	Skuteczność: - przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>); - przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. <i>progression free survival</i>);	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR, ang. <i>objective response rate</i>). Bezpieczeństwo: • zdarzenia i działania niepożądane. Jakość życia.	
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy <i>post-hoc</i>, które dostarczają dodatkowych informacji dotyczących wnioskowanej populacji.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania poglądowe. Badania retrospektywne. Badania opublikowane jedynie w formie abstraktu konferencyjnego (brak pełnej publikacji z wynikami badania). Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań, włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post hoc</i>, które nie dostarczają dodatkowych informacji dotyczących wnioskowanej populacji/analizy <i>post-hoc</i> badań niewłączonych do przeglądu/analizy <i>post-hoc</i> subpopulacji, które nie odpowiadają wnioskowanej populacji.

Tab. 4. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.	Opracowania niemające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		Opracowania, w których przeprowadzono przegląd mniej niż 2 baz danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.

Tab. 5. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Niewymagany.	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Typ badań	Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i> , <i>real world evidence</i>): • prospektywne; • retrospektywne; • obserwacyjne; • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).	Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). Opisy przypadków. Prace pogładowe. Odpowiedzi na badania. Badania opublikowane jedynie w formie abstraktu konferencyjnego (brak pełnej publikacji z wynikami badania).

2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■■■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■■■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 14). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych*. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie

* <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwiał przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,[†]
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych - m.in. problem surogatów).

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągle przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD – w przypadku pojedynczego badania) bądź średniej ważonej różnicy (WMD - ang. *weighted mean difference*, WMD – jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej

[†] Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

badan) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Różnice między grupami w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby przedstawiono w formie ryzyka względnego (HR, ang. *hazard ratio*) i wartości p, przy czym wartości HR nie wyliczano samodzielnie i oparto się na danych prezentowanych przez autorów publikacji.

Do wykonania analiz użyto arkusza Excel 365.

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z poszczególnymi komparatorami (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera. W przypadku, gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatorów dla poszczególnych punktów końcowych.

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Dane dotyczące bezpieczeństwa ekstrahowano z najbardziej aktualnych publikacji. Z powodu zbyt dużej heterogeniczności analizowanych badań w zakresie oceny bezpieczeństwa, odstąpiono od przedstawiania statystyk. Częstość występowania poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych dla ocenianych interwencji przedstawiono w formie tabelarycznej.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

3.1.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii enkorafenibem (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 471 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 30 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 5 prac (prace pełnotekstowe), które opisywały 1 RCT dotyczące zastosowania enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem w analizowanej populacji.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem włączono:

- Badanie BEACON:
 - publikacja Kopetz 2019 – główna publikacja do badania;
 - publikacja Tabernero 2021 – publikacja z nowszymi wynikami;
 - publikacje Tabernero 2021a i Taieb 2022 – publikacje w ramach, których analizowano wyniki z zakresu bezpieczeństwa;
 - publikacja Kopetz 2022 – publikacja, w ramach której analizowano wyniki z zakresu jakości życia.

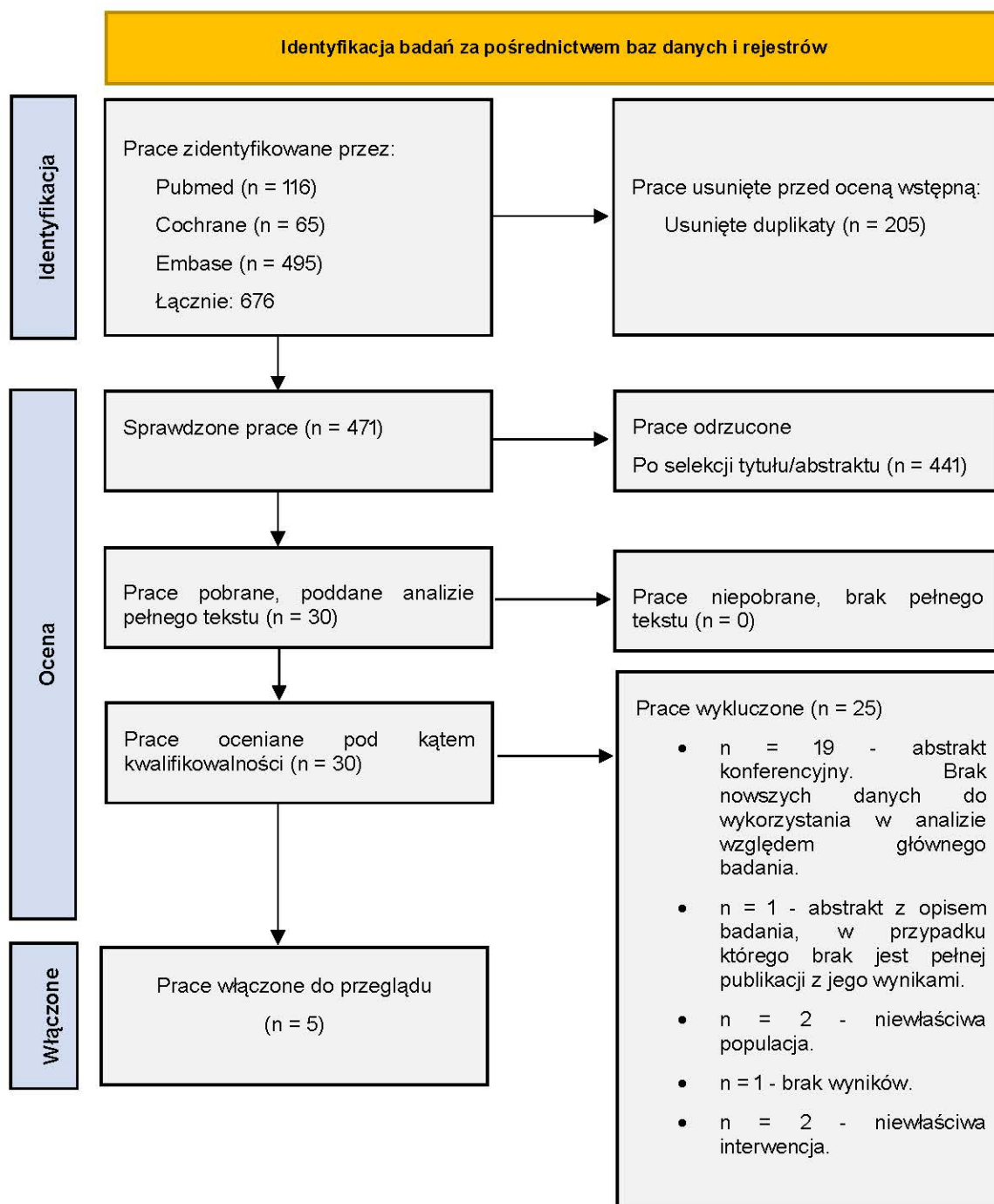
W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania, w ramach którego porównano bezpośrednio wnioskowaną interwencję z uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi. W związku z powyższym, w kolejnym kroku przeprowadzono dodatkowy przegląd, mający na celu identyfikację badań opublikowanych dla uwzględnionych technologii opcjonalnych, które ewentualnie mogłyby posłużyć na użytek przeprowadzenia porównania pośredniego.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S.

National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov> oraz rejestru *EU Clinical Trials Register*, dostępnego na stronie <https://www.clinicaltrialsregister.eu>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne – interwencja) –diagram PRISMA [PRISMA 2020].



3.1.2 Badania dla technologii opcjonalnych

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność technologii opcjonalnych z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 1 147 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 13 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 1 pracę, która opisywała 1 badanie RCT dotyczące zastosowania panitumumabu w połączeniu z FOLFIRI w porównaniu z samym FOLFIRI u pacjentów z wcześniej leczonym mCRC.

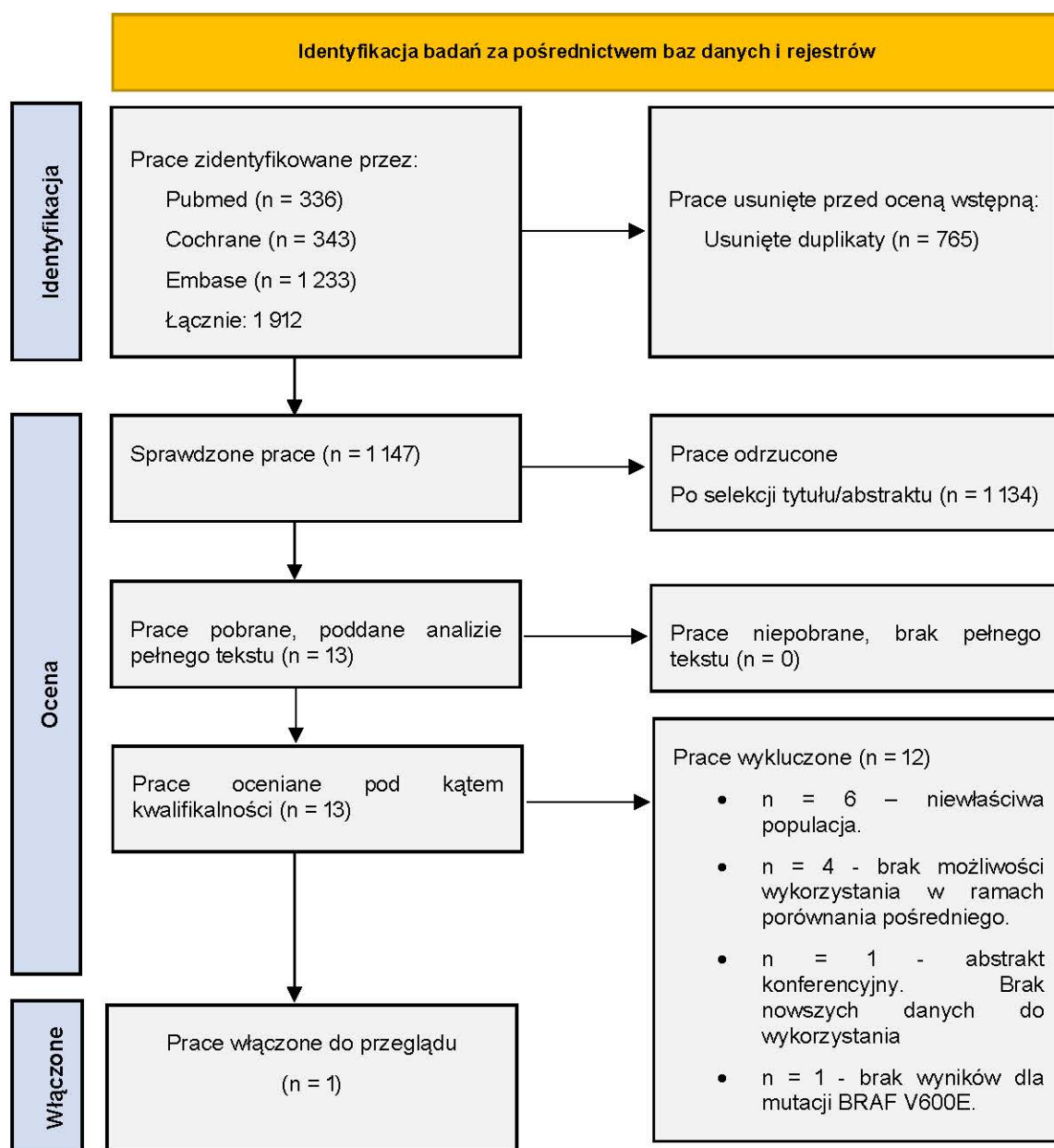
Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa technologii opcjonalnych włączono:

- Peeters 2015.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 4.

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne – technologie opcjonalne) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].



3.1.3 Badania efektywności praktycznej

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■?). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 471 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 13 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 6 prac dotyczących zastosowania enkorafenibu

(Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem w analizowanej populacji, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy. Do opracowania włączono również dodatkowo 1 badanie dostarczone przez wnioskodawcę (badanie opublikowane, które nie zostało zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych)

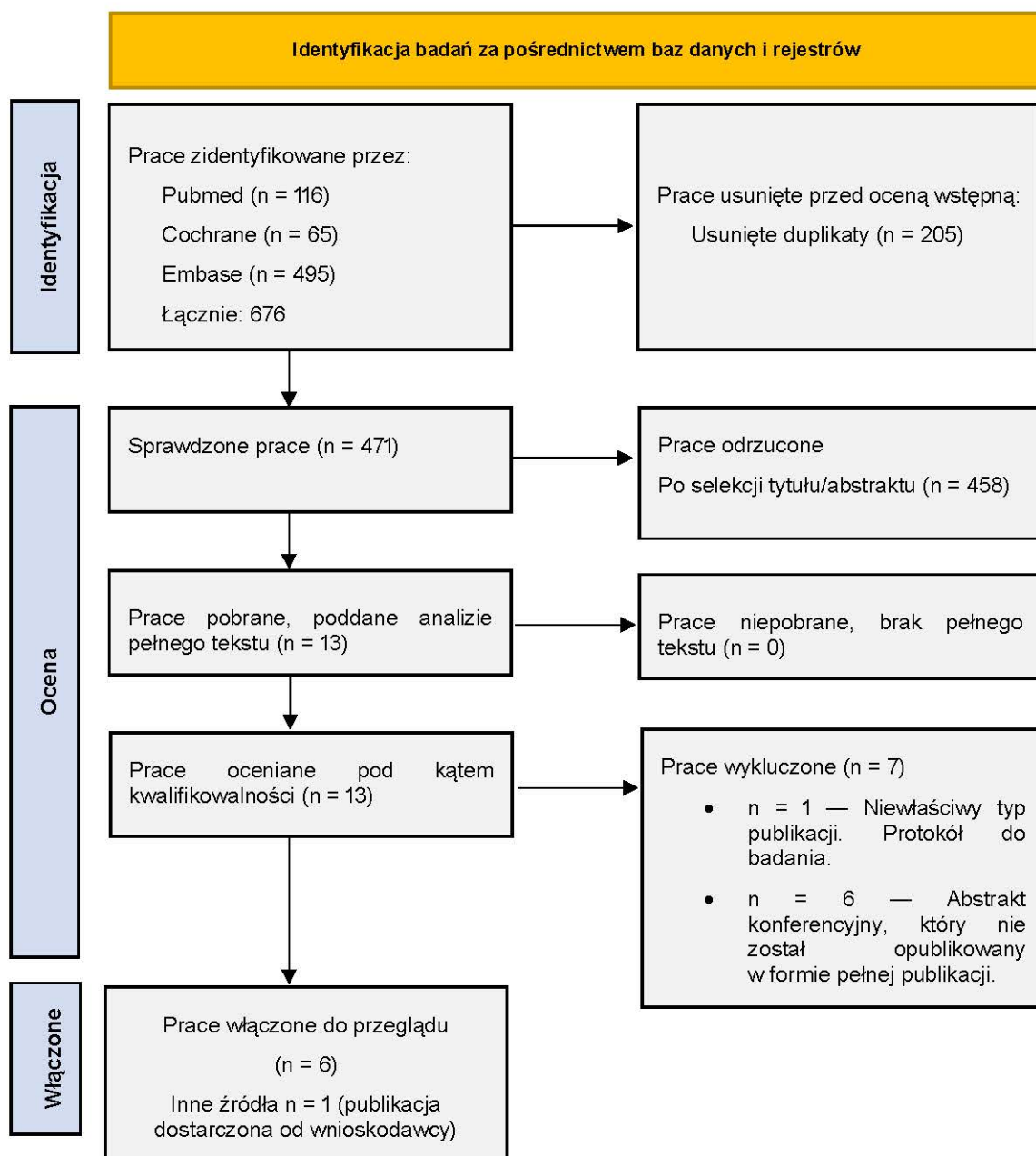
Podsumowując, do analizy efektywności praktycznej enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem włączono 7 badań:

- Ambrosini 2024;
- Boccaccino 2022;
- Fernandez-Montes 2024 (publikacja dostarczona od wnioskodawcy);
- Gallois 2024;
- Germani 2024;
- Vetere 2025;
- Zwart 2024.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na .

Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) –diagram PRISMA [PRISMA 2020].



3.1.4 Opracowania wtórne

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 471 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń 4 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 3 przeglądy, które dotyczące zastosowania enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem w analizowanej populacji, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy.

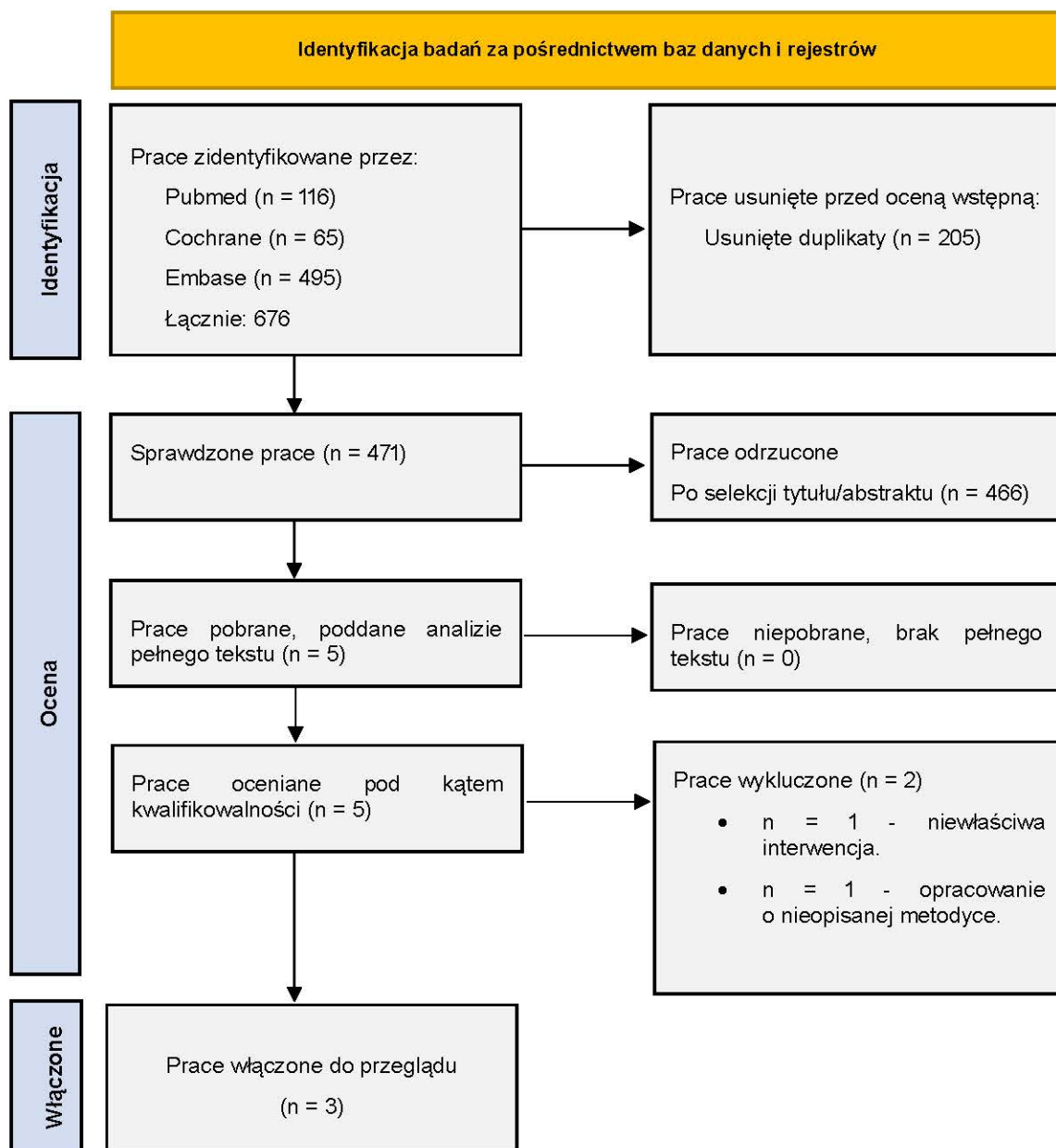
Podsumowując, do przeglądu opracowań wtórnych włączono:

- Aiman 2024,
- Ansab 2025,
- Garcia-Alfonso 2022.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 4.

Rys. 4. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].



3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 3 opracowania wtórne, w których analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo enkorafenibu (Braftovi®) stosowanego w skojarzeniu z cetuksymabem, które spełniły predefiniowane kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 4.

Zidentyfikowane opracowania wtórne podsumowano w Tab. 6.

Tab. 6. Opracowania wtórne.

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Aiman 2024 (Brak)	Metody Do przeprowadzenia przeglądu systematycznego wykorzystano podręcznik Cochrane oraz wytyczne PRISMA. Metodologia niniejszego przeglądu systematycznego została zarejestrowana w bazie PROSPERO pod numerem CRD42023471627. Cel Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów BRAF u pacjentów z rakiem jelita grubego z mutacją BRAF. Przeszukane bazy PubMed (Medline), Embase Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Od momentu powstania danych do 15 sierpnia 2023 r. Liczba badaczy Przegląd przeprowadzony przez dwóch niezależnych badaczy.	Interwencja / Komparator Enkorafenib + binimetynib + cetuksymab Enkorafenib + cetuksymab Cetuksymab i irynotekan lub cetuksymab i FOLFIRI (ramię kontrolne) Wemurafenib + cetuksymab + irynotekan Cetuksymab i irynotekan ze zwiększającymi się dawkami wemurafenibu Kobimetynib + wemurafenib Wemurafenib + cetuksymab + FOLFIRI Wemurafenib + panitumumab Wemurafenib Dabrafenib + panitumumab Trametynib + panitumumab Dabrafenib + trametynib + panitumumab Enkorafenib, cetuksymab, nivolumab Enkorafenib + cetuksymab + alpelisyb Populacja Dorośli pacjenci (≥18 lat) z rakiem jelita grubego z mutacją BRAF leczeni inhibitorami BRAF. Włączone badania NCT02928224, NCT02164916, NCT01787500, NCT03727763, NCT00405587, NCT01750918, NCT04017650, NCT01719380, NCT03693170.	Wyniki <u>Enkorafenib + cetuksymab</u> OS = 8,4 mies. PFS = 4,2 mies. ORR = 23/113 (20%) CR = 6/113 (5%) PR = 17/113 (15%) PD = 8/113 (7%) SD = 61/113 (54%) <u>Cetuksymab + irynotekan lub cetuksymab + FOLFIRI</u> OS = 5,4 mies. PFS = 1,8 mies. ORR = 2/107 (2%) CR = 0/107 PR = 2/107 (2%) PD = 36/107 (34%) SD = 31/107 (29%) Bezpieczeństwo <u>Enkorafenib + cetuksymab</u> AE > 3 stopnia Biegunka: 4/216 (2%) Nudności: 1/216 (0,5%) Wymioty: 3/216 (1,4%) Bóle brzucha: 5/216 (2%) Niedokrwistość: 9/216 (4%) Zmęczenie: 9/216 (4%) Wysypka: 0/216 (0%) Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych u 8% pacjentów.

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<u>Cetuksymab + irynotekan lub cetuksymab + FOLFIRI</u> AE > 3 stopnia Biegunka: 19/193 (10%) Nudności: 2/193 (1%) Wymioty: 5/193 (3%) Bóle brzucha: 9/193 (5%) Niedokrwistość: 8/193 (4%) Zmęczenie: 8/193 (4%) Wysypka: 3/193 (2%) Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych u 11% pacjentów. Wnioski W przypadku enkorafenibu w połączeniu z cetuksymabem zaobserwowano istotną statystycznie i klinicznie znaczącą poprawę wskaźników ORR, PFS i OS w porównaniu z grupą otrzymującą standardowe leczenie (irynotekan/FOLFIRI w połączeniu z cetuksymabem). Profil bezpieczeństwa przemawia na korzyść grupy enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem w porównaniu z leczeniem cetuksymab + irynotekan lub cetuksymab + FOLFIRI. Inhibitory BRAF i enkorafenib były dobrze tolerowane przez większość pacjentów w połączeniu z inhibitorami EGFR, inhibitorami MEK i schematem FOLFIRI.
Ansab 2025 (Brak)	Cel Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania enkorafenibu w połączeniu z cetuksymabem w przypadku mCRC z mutacją BRAF V600E. Przeprowadzenie kompleksowego przeglądu i metaanalizy wyników onkologicznych i przeżywalności pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego leczonych schematem zawierającym enkorafenib. Metody Metaanaliza została zarejestrowana w bazie PROSPERO pod numerem referencyjnym CRD42024598315 i jest zgodna z wytycznymi <i>Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis</i> (PRISMA).	Populacja W przeglądzie uwzględniono wyniki dla 1 063 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (mCRC) z mutacją BRAF V600E, pochodzące z 9 badań. Pacjenci poddani chemioterapii lub radioterapii. Interwencja / Komparator Schematy immunoterapii zawierające enkorafenib, w tym schematy podwójnej i potrójnej terapii.	Wyniki Średnia łączna przeżywalność wyniosła 8,7 miesiąca (95% CI: 6,7-12,0), przy wskaźnikach OS po 6, 12 i 18 miesiącach wynoszących odpowiednio 65%, 35% i 18%. Mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła 3,7 miesiąca (95% CI: 2,8-4,6). Łączny odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 25% (95% CI: 22-30%), natomiast odsetek odpowiedzi częściowych i całkowitych wyniósł odpowiednio 22% i 2%. Kontrolę choroby osiągnięto u 67% pacjentów (95% CI: 58-76%), a 30% doświadczyło zdarzeń niepożądanych stopnia $\geq$ 3.

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	Przeszukane bazy PubMed, Clinicaltrials.gov i Cochrane Library w poszukiwaniu odpowiednich artykułów opublikowanych do marca 2025 r. Dodatkowo analiza listów referencyjnych uwzględnionych badań, aby zidentyfikować wszelkie dodatkowe istotne badania, które mogły zostać pominięte podczas wstępnego wyszukiwania. Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Od momentu powstania danych do marca 2025 r. Liczba badaczy Dwóch recenzentów niezależnie oceniło artykuły i wybrano tylko te badania, które spełniały wcześniej określone kryteria.	Włączone badania Kopetz 2019, Gallois 2024, Tabernero 2016, Wang 2023, Zwart 2024, Germani 2024, Boccaccino 2022, Geel 2017, Fernandez-Montes 2024.	Wnioski Niniejsza metaanaliza potwierdza skuteczność i tolerancję stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem jako schematu leczenia u pacjentów z mCRC z mutacją BRAF V600E, zapewniającego umiarkowaną poprawę przeżywalności i kontroli choroby.
García-Alfonso 2022 (Pierre Fabre, Francja)	Cel Zidentyfikowanie dowodów dotyczących wyników klinicznych u pacjentów z mCRC z mutacją BRAF V600E leczonych obecnie zatwierdzonymi schematami terapeutycznymi dla pacjentów z mCRC oraz terapiami celowanymi opracowywanymi dla mCRC, w tym inhibitorami BRAF i MEK. Metody Wykonano dwa przeglądy systematyczne zgodnie z wytycznymi dotyczącymi preferowanych elementów raportowania w przeglądach systematycznych i metaanalizach (PRISMA). Pierwsze SLR przeprowadzono w celu zidentyfikowania randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) dotyczących interwencji u pacjentów z KRAS lub RAS-wt mCRC z mutacją BRAF V600E lub bez niej (RCT SLR), a drugie w celu zidentyfikowania badań nierandomizowanych dotyczących interwencji u pacjentów z nowotworami mCRC z mutacją BRAF V600E (nie-RCT [nRCT] SLR). W przypadku obu przeglądów systematycznych uwzględniono wszystkie linie leczenia (pierwszą i kolejną). Przeprowadzono dodatkowe wyszukiwania uzupełniające, w tym	Populacja Dorośli pacjenci (w wieku ≥ 18 lat) z nowotworem jelita grubego typu dzikiego RAS (tj. obejmującym również KRAS-wt i NRAS-wt) lub mutacją BRAF V600E i/lub nowotworem jelita grubego niepoddającym się resekcji. Pacjenci otrzymujący leczenie pierwszego, drugiego lub trzeciego rzutu. Interwencja / Komparator Enkorafenib + binimetynib + cetuksymab Enkorafenib + cetuksymab Wemurafenib Enkorafenib + binimetynib Enkorafenib + cetuksymab + alpelisib Wemurafenib + cetuksymab Dabrafenib + panitumumab Panitumumab + BSC Cetuksymab + BSC BSC Placebo + FOLFIRI Ziv-aflibercept + FOLFIRI	Wyniki W przeglądzie systematycznym zidentyfikowano siedem badań, które dostarczają aktualnie dostępnych dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inhibitorów BRAF w leczeniu pacjentów z mCRC z nowotworami z mutacją BRAF V600E. Najbardziej wiarygodne dowody na skuteczność terapii skojarzonej z użyciem inhibitorów BRAF pochodzą z randomizowanego badania III fazy BEACON, którego wstępne wyniki opublikowano po średnim okresie obserwacji wynoszącym 7,8 i 13,8 miesiąca oraz spełniło ono kryteria włączenia z łączną sumą 655 uczestników. Skuteczność <u>Enkorafenib + cetuksymab</u> ORR (mediana czasu obserwacji: 7,8 mies.) = 20 (13-29) ORR (mediana czasu obserwacji: 13,8 mies.) = 20 (15-25) PFS (mediana czasu obserwacji: 7,8 mies.) = 4,2 (3,7-5,4)

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	wyszukiwanie abstraktów konferencyjnych. W przypadku obu przeglądów systematycznych wyszukiwania łączyły terminy dotyczące raka jelita grubego i interesujących interwencji. Uwzględniono wyłącznie badania opublikowane w czasopiśmie anglojęzycznych. W przeglądzie nRCT SLR uwzględniono wyszukiwania mutacji BRAF V600E z zastosowaniem filtra dla badań obserwacyjnych. Przeszukane bazy W przypadku przeglądu systematycznego RCT przeszukiwano bazy EMBASE, MEDLINE oraz Centralny Rejestr Kontrolowanych Badań Klinicznych Cochrane. W przypadku przeglądu systematycznego nRCT przeszukiwano wyłącznie bazy EMBASE i MEDLINE. Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Wstępne wyszukiwania przeprowadzono w lutym 2019 r., a aktualizacje we wrześniu 2019 r. i maju 2020 r. Przeszukano odpowiednie materiały konferencyjne z lat 2016-2020. Liczba badaczy Przegląd przeprowadzony przez dwóch niezależnych badaczy.	5-FU (monoterapia lub w różnych kombinacjach i schematach, np. z irynotekaniem, oksaliplatyną) Kapecytabina (monoterapia lub w różnych kombinacjach i schematach, np. z irynotekaniem, oksaliplatyną) FOLFOX CAPOX FOLFIRI FOLFOXIRI FOLFOX CAPOX FOLFIRI FOLFOXIRI Bewacyzumab w połączeniu z dowolnym cytotoksycznym lekiem wymienionym powyżej Raltitrexed Tegafur + uracyl Cetuksymab + FOLFOX, FOLFIRI lub CAPOX Panitumumab + FOLFOX, Pembrolizumab Irynotekan (monoterapia) Regorafenib (monoterapia) Triflurydyna + typiracyl Aflibercept (monoterapia lub w połączeniu z FOLFIRI, FOLFOX lub CAPOX) Ramucirumab (monoterapia lub w połączeniu z FOLFIRI, FOLFOX lub CAPOX) Masitinib Napabucasin + FOLFIRI ± bewacyzumab Irynotekan (monoterapia lub w połączeniu z cetuksymabem lub panitumumabem) Triflurydyna + typiracyl Cetuksymab (monoterapia lub w połączeniu z podwójną chemioterapią lub irynotekaniem) Panitumumab (monoterapia lub w połączeniu z podwójną chemioterapią lub irynotekaniem)	OS (mediana czasu obserwacji: 7,8 mies.) = 8,4 (7,5-11,0) OS (mediana czasu obserwacji: 13,8 mies.) = 9,3 (8,0-11,3) <u>Cetuksymab + FOLFIRI</u> ORR (mediana czasu obserwacji: 7,8 mies.) = 2 (0-7) ORR (mediana czasu obserwacji: 13,8 mies.) = 2 (0,5-4,6) PFS (mediana czasu obserwacji: 7,8 mies.) = 1,5 (1,5-1,7) OS (mediana czasu obserwacji: 7,8 mies.) = 5,4 (4,8-6,6) OS (mediana czasu obserwacji: 13,8 mies.) = 5,9 (5,1-7,1) Wnioski W przypadku enkorafenibu w połączeniu z cetuksymabem zaobserwowano statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawę wskaźników ORR, PFS i OS w porównaniu z grupą otrzymującą standardowe leczenie (irynotekan / FOLFIRI w połączeniu z cetuksymabem). Wyniki przeglądów systematycznych wskazują, że dane dotyczące mCRC z mutacją BRAF V600E są ograniczone. Pacjenci z mCRC z mutacją BRAF V600E stanowią odrębną podgrupę pacjentów i mają szczególnie złe rokowania przy obecnym standardowym leczeniu. Enkorafenib w połączeniu z cetuksymabem ± binimetynibem jest jedyną kombinacją, która wykazała klinicznie istotne i statystycznie znaczące korzyści w porównaniu z chemioterapią w połączeniu z terapią anty-EGFR u pacjentów z mCRC z mutacją BRAF V600E, którzy wcześniej otrzymywali leczenie systemowe, co potwierdza największe dotychczas badanie kliniczne III fazy przeprowadzone w tej podgrupie pacjentów. Ponadto istnieje potrzeba aktualizacji międzynarodowych wytycznych, aby jak najlepiej odzwierciedlić rosnącą liczbę dowodów dotyczących leczenia tej populacji pacjentów.

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		Irynotekan (monoterapia lub w połączeniu z cetuksymabem lub panitumumabem) Atezolizumab w monoterapii lub w połączeniu z kobimetynibem Włączone badania Kopetz (2020, 2019), Van Cutsem (2019), Tabernero (2016), van Geel (2017), Hyman (2015), Kopetz (2017), Corcoran (2018), Peeters (2013), Karapetis (2014), Peeters (2015), Kim (2018), Seymour (2013), Yoshino (2019), Shitara (2016), Wirapati (2017), Kamran (2018), Kayhanian (2018), Algars (2017), Chen (2016), Sasaki (2016), Price (2016), Schirripa (2015), Morris (2014), Saridaki (2013), Garcia-Albeniz (2019), De Roock (2010), Mais (2016), Fedyanin (2019), Loupakis (2019b), Wang (2017), Johnson (2018), Mitani (2019), Martinez Lago (2019), Aasebo (2019), de la Fouchardiere (2019).	

R/R - nawrót/oporność (ang. *relapse/refractory*); BRAF V600E - mutacja genu BRAF w pozycji 600 (z zamianą na kwas glutaminowy - E); eGFR - szacowana szybkość filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); mCRC - przerzutowy rak jelita grubego (ang. *metastatic colorectal cancer*); RAS - typ mutacji nowotworu; KRAS - homolog wirusowego onkogenu mięsaka Kirsten u szczura (ang. *Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog*); NRAS - białko należące do rodziny białek RAS (ang. *neuroblastoma RAS viral oncogene homolog*); wt - dziki typ (ang. *wild type*); MEK - kinaza aktywowana mitogenami (ang. *mitogen-activated protein kinase*); RCT - randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. *randomised controlled trial*); SLR - systematyczny przegląd literatury (ang. *systematic literature review*); nRCT - nierandomizowane badanie kontrolowane (ang. *non-randomised controlled trial*); 5-FU - 5-fluorouracil; CR - całkowita odpowiedź (ang. *complete response*); PR - częściowa odpowiedź (ang. *partial response*); ORR - odsetek odpowiedzi obiektywnej (ang. *objective response rate*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

3.3 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu stron agencji HTA

Poszukiwano raportów HTA spełniających predefiniowane kryteria, przedstawione w rozdziale 2.2.

W celu identyfikacji raportów HTA, dodatkowo przeszukano strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*), innych agencji oraz organizacji działających w ochronie zdrowia, tj.:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*);
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*);
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*);
- HAS (*Haute Autorité de Santé*);
- IQWiG/G-BA (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen/ Gemeinsamer Bundesausschuss*).

W przypadku przeszukiwania stron agencji jako słowa kluczowe zastosowano: enkorafenib i cetuksymab. Poszukiwano raportów przy uwzględnieniu kryteriów włączenia opisanych w rozdziale 2.2. Data przeszukania stron agencji: 25.09.2025.

Rekomendacje dotyczące enkorafenibu (Braftovi®) i cetuksymabu odnaleziono na stronach 5 agencji HTA, przy czym tylko na jednej ze stron zamieszczono raport, w którym analizowano wyniki dla porównania enkorafenibu i cetuksymabu z jedną z technologii opcjonalnych, która została uwzględniona w ramach niniejszej analizy, w związku z powyższym zidentyfikowana praca spełniła kryteria włączenia do niniejszej analizy:

- Na stronie brytyjskiej NICE odnaleziono rekomendacje dla enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbix®) oraz analizę HTA wraz z dokumentacją (przedstawiono analizę kliniczną, ekonomiczną oraz decyzję o finansowaniu tej kombinacji leków). Zamieszczono raport, w którym analizowano skuteczność i bezpieczeństwo enkorafenibu + cetuksymabu wobec FOLFIRI w populacji pacjentów po wcześniejszym leczeniu systemowym.
- Na stronie australijskiej agencji PBAC zidentyfikowano raporty, analizy i rekomendacje dotyczące stosowania enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbix®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego (mCRC) z mutacją BRAF V600E, po wcześniejszym leczeniu systemowym. W analizie porównano enkorafenib + cetuksymab z FOLFIRI + cetuksymab lub z irynotekanem + cetuksymab.
- Na stronie szkockiej agencji SMC odnaleziono rekomendacje i analizę dotyczącą stosowania enkorafenibu (Braftovi®) w połączeniu z cetuksymabem (Erbix®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie systemowe. W analizie porównano enkorafenib + cetuksymab z FOLFIRI + cetuksymab lub z irynotekanem +

cetuksymab oraz z trifluridyną + tipiracyl w leczeniu trzeciej linii (komparator trifluridyna + tipiracyl uwzględniono jedynie w ramach analizy ekonomicznej).

- Na stronie francuskiej agencji HAS odnaleziono rekomendacje, analizy oraz raporty dotyczące stosowania enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbix®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego (mCRC) z mutacją BRAF V600E, stosowanego jako terapia II+ linii leczenia. W analizie enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem został porównany przede wszystkim z terapią opartą na irinotekanie + cetuksymabie i terapią FOLFIRI + cetuksymab.
- Na stronie niemieckiej agencji IQWiG/G-BA odnaleziono rekomendację dotyczącą stosowania enkorafenibu w połączeniu z cetuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (mCRC) z mutacją BRAF V600E, po wcześniejszym leczeniu systemowym. Enkorafenib + cetuksymab porównano do standardowego leczenia irinotekaniem lub FOLFIRI, oba podawane z cetuksymabem, (badanie wartości klinicznej i efektywności kosztowej).

Tab. 7. Opracowania wtórne.

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
NICE 2020 (raport powstał na zlecenie NICE)	Metody Przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie literatury w celu zidentyfikowania badań, w których oceniano enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem w leczeniu pacjentów z mutacją BRAF V600E mCRC, u których co najmniej jedno wcześniejsze leczenie zakończyło się niepowodzeniem. Przeszukane bazy i zakres czasu objęty wyszukiwaniem: Medline, Embase, Cochrane, rejestry badań klinicznych, bazy z abstraktami konferencyjnymi, szara literatura. Data wyszukiwania: luty 2019 r. i aktualizacja we wrześniu 2019 r. Dodatkowo poszukiwania literatury przeprowadzone przez ERG w Google Scholar, w celu zlokalizowania dowodów skuteczności klinicznej: 25 marca 2020 r.	Kryteria włączenia badań Brak danych Uwzględnione terapie Interwencja: Enkorafenib + cetuksymab; Komparator: FOLFIRI: kwas folinowy + fluorouracyl + irinotekan; oraz Triflurydyna + tipiracyl. Uwzględnione badania BEACON, Peeters 2015, RECURSE¹	Wyniki • Wyniki sugerują, że stosowanie leku enkorafenib w połączeniu z cetuksymabem wiąże się ze statystycznie istotnie niższym ryzykiem zgonu (OS HR 0,39 [95% CI: 0,19, 0,81]) i progresji choroby (PFS HR 0,30 [95% CI: 0,14, 0,68]) w porównaniu z leczeniem FOLFIRI. Wnioski Wyniki ITC sugerują, że enkorafenib z cetuksymabem wiąże się ze statystycznie istotnie niższym ryzykiem zgonu (OS) i progresji choroby (PFS) w porównaniu z FOLFIRI. Inhibitory EGFR, cetuksymab i panitumumab, musiały zostać uznane za równoważne, aby utworzyć wspólne węzły leczenia porównawczego i połączone sieci. Założenie to jest dobrze poparte wnioskami z raportu NICE TA439 oraz opinią ekspertów klinicznych. W przeglądach systematycznych nie zidentyfikowano żadnych badań, które zawierałyby dane dotyczące stosowania trifluridyny + tipiracylu w populacjach lub subpopulacjach pacjentów z mCRC z mutacją BRAF V600E, które można by włączyć do sieci dowodów; z tego powodu nie było możliwe przeprowadzenie ITC. Enkorafenib z cetuksymabem oferuje pacjentom możliwość wyboru skuteczniejszego leczenia o korzystnym profilu toksyczności i tolerancji w porównaniu z chemioterapią stosowaną w leczeniu mCRC (FOLFIRI z cetuksymabem lub irinotekan z cetuksymabem), stosowaną w grupie kontrolnej badania BEACON. Znajduje to odzwierciedlenie w częstoci występowania ogólnych i indywidualnych zdarzeń niepożądanych 3. stopnia, które były ogólnie

Badanie (źródło finansowania)	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			niższe w przypadku enkorafenibu z cetuksymabem, mniejszej liczbie modyfikacji dawek i przypadków przerwania leczenia.

NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*; ITC - pośrednie porównanie leczenia (ang. *indirect treatment comparison*); mCRC - przerzutowy rak jelita grubego (ang. *metastatic colorectal cancer*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); EGFR - receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*); BRAF - gen kodujący białko BRAF, będące kinazą serynowo-treoninową (ang. *B-rapidly accelerated fibrosarcoma*); BRAF V600E - Mutacja genu BRAF w pozycji 600 (z zamianą na kwas glutaminowy - E).

* Skuteczność kliniczna triflurydyny z tipiracylem jest oceniana niezależnie od pozostałych produktów porównawczych. Producent przeprowadza analizę w oparciu o pseudonimizowane indywidualne dane pacjentów (IPD) pochodzące z badania RECURSE. Na podstawie tych danych firma przeprowadza cyfryzację oraz dopasowuje odpowiednie modele parametryczne do krzywych przeżycia, co umożliwia dalsze wnioskowanie dotyczące efektywności terapii.

1 Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(20):1909-19.

3.4 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 2 kontrolowane badania kliniczne, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 8 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 8. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Akronim badania BEACON Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę Array BioPharma	Badanie 3 fazy: Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, trójramienne Interwencja Enco + CTX (N = 220) Komparator FOLFIRI + CTX lub IRI + CTX (N = 221) W badaniu uwzględniono również ramię Enco + Bini + CTX, które nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy Czas obserwacji Mediana czasu obserwacji przeżycia wynosiła 12,8 miesiąca Hipoteza <i>Superiority</i>	Kryteria włączenia • Wiek ≥ 18. • Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak jelita grubego w stadium przerzutowym. • Obecność mutacji BRAF^{V600E}. • Możliwość dostarczenia odpowiedniej ilości reprezentatywnej próbki do potwierdzenia statusu mutacji BRAF i KRAS w laboratorium centralnym. • Możliwość otrzymywania cetuksymabu zgodnie z lokalnie zatwierdzoną charakterystyką produktu leczniczego w odniesieniu do statusu genu RAS. • Progresja choroby po 1 lub 2 wcześniejszych schematach leczenia w stadium przerzutowym. • Obecność choroby mierzalnej lub niemierzalnej, ale możliwej do oceny wg RECIST v1.1. • ECOG PS = 0 lub 1. • Odpowiednia funkcja szpiku kostnego w badaniu przesiewowym, nerek, wątroby, serca. • Zdolność do przyjmowania leków doustnie. • Gotowość i zdolność do przestrzegania harmonogramu wizyt, planu leczenia, badań laboratoryjnych i innych procedur badania. • Pacjentki: po menopauzie ≥ 1 rok, po sterylizacji chirurgicznej ≥ 6 tygodni lub zobowiązane do stosowania skutecznej antykoncepcji ($\geq 99\%$ skuteczności).	Pierwszorzędowy • OS dla porównania Enco + Bini + CTX vs. ramię kontrolne. • ORR porównania Enco + Bini + CTX vs. ramię kontrolne, oceniany przez niezależny komitet centralny. Pozostałe • OS dla wszystkich pozostałych porównań. • PFS oceniane przez badacza i niezależny komitet badawczy dla wszystkich porównań. • ORR oceniane przez badacza i niezależny komitet badawczy dla wszystkich porównań. • DOR oceniany przez badacza i niezależny komitet badawczy dla wszystkich porównań. • Czas do odpowiedzi oceniany przez badacza i niezależny komitet badawczy dla wszystkich porównań. • Jakość życia. • Bezpieczeństwo i tolerancja.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		- Pacjenci płci męskiej muszą stosować odpowiednie środki zapobiegawcze, aby nie spłodzić dziecka od badania przesiewowego do okresu obserwacji. Kryteria wykluczenia - Wcześniejsze leczenie jakimkolwiek inhibitorem RAF, inhibitorem MEK, cetuksymabem, panitumumabem lub innymi inhibitorami EGFR. - Nadwrażliwość lub wcześniejsza nietolerancja irinotekanu. - Objawowe przerzuty do mózgu. - Choroba opon mózgowo-rdzeniowych. - Wywiad lub aktualne cechy RVO albo czynniki ryzyka RVO. - Stosowanie leków/suplementów ziołowych lub jakichkolwiek leków czy pokarmów będących silnymi inhibitorami lub induktorami cytochromu P450 (CYP3A4/5) $\leq$ 1 tydzień przed rozpoczęciem leczenia badanym. - Wywiad w kierunku ostrego lub przewlekłego zapalenia trzustki. - Przewlekła choroba zapalna jelit lub choroba Leśniowskiego-Crohna wymagająca interwencji medycznej $\leq$ 12 miesięcy przed randomizacją. - Zaburzenia funkcji sercowo-naczyniowych lub istotne choroby układu krążenia. - Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze pomimo leczenia. - Zaburzona funkcja wątroby - klasa B lub C wg Child-Pugh. - Zaburzona funkcja przewodu pokarmowego lub choroby mogące znacząco zmieniać wchłanianie enkorafenibu lub binimetynibu. - Inny nowotwór współistniejący lub w wywiadzie w ciągu ostatnich 5 lat. - Wywiad w kierunku zdarzeń zakrzepowo-zatorowych lub naczyniowo-mózgowych $\leq$ 6 miesięcy przed leczeniem. - Współistniejące choroby nerwowo-mięśniowe mogące powodować podwyższenie CK. - Leczenie którymkolwiek z poniższych: - Chemioterapia cykliczna w okresie krótszym niż jeden pełny cykl leczenia przed rozpoczęciem terapii badanej. - Terapia biologiczna przed rozpoczęciem terapii badanej. - Leczenie bewacyzumabem lub afliberceptem $\leq$ 3 tygodnie przed rozpoczęciem terapii badanej. - Radioterapia obejmująca $>$ 30% szpiku kostnego. - Utrzymujące się działania niepożądane $\geq$ stopień 2 wg CTCAE po wcześniejszym leczeniu przeciwnowotworowym. - Znana historia zakażenia HIV. - Aktywne zakażenie HBV lub HCV. - Znana historia zespołu Gilberta lub obecność genotypów: UGT1A16/6, UGT1A128/28, UGT1A16/28. - Przeciwwskazanie do stosowania 5-FU lub kwasu folinowego (FA).	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		- Przeciwwskazanie do stosowania cetuksymabu lub irinotekanu w planowanych dawkach. - Aktualne leczenie lekiem (innym niż miejscowy), który jest silnym inhibitorem CYP3A4. - Jednoczesne stosowanie dziurawca zwyczajnego. - Inne ciężkie, ostre lub przewlekłe choroby somatyczne/psychiatryczne albo nieprawidłowości laboratoryjne. - Ciąża lub karmienie piersią. Wcześniejszy udział w tym badaniu klinicznym. Liczba pacjentów Interwencja: N=220 Komparator: N=221	
Akronim badania Peeters 2015 Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę Agmen.	Badanie 3 fazy: Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte Interwencja Pani + FOLFIRI (N = 591) Komparator FOLFIRI (N = 595) Czas obserwacji Średni czas trwania leczenia wyniósł około 6,2 miesiąca w grupie otrzymującej panitumumab + FOLFIRI oraz 4,7 miesiąca w grupie otrzymującej wyłącznie FOLFIRI. Maksymalny czas obserwacji wyniósł 33 miesiące. Hipoteza <i>Superiority</i>	Kryteria włączenia - Wiek $\geq$ 18 lat. - Rozpoznanie przerzutowego raka jelita grubego. - Jedyny schemat chemioterapii w przypadku mCRC, składający się z chemioterapii pierwszego rzutu opartej na 5-FU. - Postęp choroby udokumentowany radiologicznie. - Co najmniej 1 mierzalna zmiana jednowymiarowo o wielkości co najmniej 20 mm zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST. - Status ECOG = 0, 1 lub 2. - Tkanka nowotworowa zatopiona w parafinie pochodząca z guza pierwotnego lub przerzutów, dostępna do analiz centralnych. - Właściwe funkcjonowanie układu krwiotwórczego, nerek i wątroby. - Negatywny wynik testu ciążowego w ciągu 72 godzin od rejestracji. - Inne kryteria określone w protokole. Kryteria wykluczenia - Obecność przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). - Historia innego nowotworu pierwotnego w ciągu 5 lat od randomizacji. - Wcześniejsza terapia irynotekanem. - Wcześniejsza terapia przeciwciałami przeciwko receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) lub leczenie małocząsteczkowymi inhibitorami EGFr. - Udział pacjenta w badaniu klinicznym z zastosowaniem jakiegokolwiek środka badawczego lub terapii w okresie 30 dni przed randomizacją. - Znana alergia lub nadwrażliwość na irynotekan, 5-FU lub leukoworynę. - Historia lub dowody śródmiąższowej choroby płuc w wyjściowym badaniu tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej. - Aktywna choroba zapalna jelit lub inna choroba jelit powodująca przewlekłą biegunkę.	Pierwszorzędowy - Przeżycie całkowite (OS) - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) Pozostałe - Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		• Pozytywne wyniki testów na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV), wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV), ostrego lub przewlekłego aktywnego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV). • Poważna operacja w ciągu 28 dni od randomizacji lub drobny zabieg chirurgiczny w ciągu 14 dni od randomizacji. • Ciąża lub karmienie piersią. • Kobieta lub mężczyzna w wieku rozrodczym, którzy nie wyrażają zgody na stosowanie odpowiednich metod antykoncepcyjnych lub abstynencję seksualną w trakcie badania oraz przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku (kobiety) lub przez 1 miesiąc po podaniu ostatniej dawki badanego leku (mężczyźni). • Inne kryteria określone w protokole. Liczba pacjentów Interwencja: N=591, w tym 22 osoby z mutacją BRAF Komparator: N=595, w tym 23 osoby z mutacją BRAF	

N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; Enco – enkorafenib; CTX – cetuksymab; IRI – irynotekan; FOLFIRI – kwas folinowy + fluorouracyl + irynotekan; Bini – Binimetynib; ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*; RVO – zakrzepica żyły siatkówki (ang. *Retinal Vein Occlusion*); CTCAE – Wspólne Kryteria Terminologiczne Dotyczące Działań Niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*); HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *Human Immunodeficiency Virus*); HBV – wirus zapalenia wątroby typu B (ang. *Hepatitis B Virus*); HCV – wirus zapalenia wątroby typu C (ang. *Hepatitis C Virus*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); ITT - populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*); RECIST v 1.1. - międzynarodowe kryteria służące do obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie nowotworów litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, version 1.1*); DOR - czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); ORR - obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. *objective response rate*).

3.5 Ocena jakości informacji

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 – proces randomizacji;
- domena 2 – odchylenia od zaplanowanych interwencji;
- domena 3 – brakujące dane wynikowe;
- domena 4 – pomiar efektu;
- domena 5 – selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych”), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2 oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome>.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych RCT uwzględniono 2, najistotniejsze z punktu widzenia jednostki chorobowej punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS);
- przeżycie wolne od progresji (PFS).

Skale RoB 2 wykorzystano do badań RCT, tj. badania BEACON oraz Peeters 2015. Badanie BEACON oceniono jako badanie niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego, natomiast badanie Peeters 2015 ze względu na analizę subpopulacji pacjentów z mutacją BRAF oceniono jako niosące wysokie ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie 10.

Rys. 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB 2) w badaniach RCT.

Obszar kreślenia

Unikalne ID	ID badania	Interwencja	Komparator	Punkt końcowy	Waga	Proces randomizacji	Odstąpienia od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd		
1	BEACON	Enco + Ctx	FOLFIRI	OS	1	+	+	+	+	+	+	+	Niskie ryzyko
2	BEACON	Enco + Ctx	FOLFIRI	PFS	1	+	+	+	+	+	+	+	Pewne zastrzeżenia
3	Peeters 2015	Pani + FOLFIRI	FOLFIRI	OS	1	+	+	+	+	-	-	-	Wysokie ryzyko
4	Peeters 2015	Pani + FOLFIRI	FOLFIRI	PFS	1	+	+	+	+	-	-	-	Wysokie ryzyko

Ocena jakości badań efektywności praktycznej w skali NOS

Zgodnie w wytycznymi AOTMiT 2016 ocenę wiarygodności badań efektywności praktycznej należy ocenić za pomocą kwestionariusza Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Ocena badań efektywności praktycznej w przypadku Ambrosini 2024 i Boccaccino 2022 wskazuje na ich wysoką wiarygodność według kryteriów dla badań nierandomizowanych. Pozostałe badania

poddane ocenie można uznać za umiarkowanie wiarygodne. Ocena ta wynika z niespełnionego kryterium dotyczącego grupy kontrolnej i jego weryfikacji.

Ocena jakości opracowań wtórnych

Opracowania wtórne oceniano za pomocą skali AMSTAR 2. Badanie Garcia-Alfonso 2022 oceniono jako umiarkowanej jakości. Umiarkowana jakość wynikała z obniżenia punktacji w 1 niekrytycznej domenie, tj. autorzy przeglądu nie opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu. Przegląd Ansab 2025, Aiman 2024 oraz NICE 2020 oceniono jako niskiej jakości. Niska ocena wynika z obniżenia punktacji w krytycznej domenie dotyczącej braku listy badań wykluczonych z przeglądu, a w publikacjach Aiman 2024 oraz NICE 2020 dodatkowo obniżono punktację za brak informacji o protokole, według którego wykonano przegląd systematyczny.

Szczegółowe wyniki przeprowadzonej oceny podsumowano w aneksie 12.

3.6 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach (badanie BEACON, w którym oceniano wnioskowaną interwencję) z populacją określoną we wskazaniu refundacyjnym, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Zgodnie z wytycznymi EMA [EMA 2012] dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS). Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczącym 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.

Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii. Są spójne z założeniami przyjętymi w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Braftovi] oraz zaleceniami wytycznych.

BEACON jest dużym, globalnym, wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniem klinicznym, dobrze przeprowadzonym i metodologicznie solidnym. Zgodnie z wytycznymi EMA podjęto środki ostrożności w celu zminimalizowania ryzyka błędu wynikającego z otwartego charakteru badania. Podjęte działania obejmowały:

- Harmonogram randomizacji został opracowany i zarządzany przez niezależnego dostawcę usług, a przydział do leczenia odbywał się na podstawie skomputeryzowanej listy centralnej randomizacji z użyciem IWRS (ang. *Interactive Web Response System*).
- Do głównych analiz PFS i wyników odpowiedzi zastosowano zaślepioną, centralną ocenę. Niezależny centralny ośrodek oceny był zaślepiony względem przydziału

pacjentów do grup leczenia przez cały czas trwania analizy. Ponadto, otwarty charakter badania nie miał istotnego wpływu na wyniki dotyczące OS, gdyż OS opiera się na obiektywnych zdarzeniach, tj. zgonach z dowolnej przyczyny.

- Ograniczona liczba członków zespołu badania nie była zaślepiona względem indywidualnych przydziałów leczenia (np. w celu monitorowania ośrodka, zarządzania danymi), jednak osoby te nie miały dostępu do niezaślepionych zbiorczych danych.

Środki te obowiązywały do momentu zamknięcia bazy danych.

Badanie BEACON miało charakter międzynarodowy i było prowadzone w 221 ośrodkach klinicznych w 28 krajach: 111 ośrodków w Europie, 36 w Ameryce Północnej oraz 74 w wybranych krajach z innych regionów świata. W związku z tym dane dotyczące demografii pacjentów oraz ich charakterystyki wyjściowej można uznać za ogólnie odzwierciedlające populację pacjentów spotykaną w codziennej praktyce klinicznej. W badaniu BEACON uwzględniono relatywnie dużą próbę pacjentów, wynoszącą $N = 441$ we wszystkich analizowanych w ramach niniejszego wniosku ramionach leczenia. Taka liczebność zapewnia odpowiednią moc statystyczną do oceny zarówno przeżycia całkowitego (OS), jak i przeżycia wolnego od progresji (PFS), a także umożliwia spełnienie kryterium OIS (*Optimal Information Size*) dla tych punktów końcowych.

Pierwszorzędnym punktem końcowym uwzględnionym w badaniu było OS. Przeżycie całkowite (OS) jest powszechnie uznawane za bezpośredni, wiarygodny i łatwy do zmierzenia wskaźnik korzyści klinicznej, określany poprzez dokumentowanie daty zgonu. Jest to punkt końcowy bezpośrednio istotny dla klinicystów i pacjentów, szczególnie przy ocenie terapii przedłużających życie. Wytyczne EMA dotyczące oceny leków przeciwnowotworowych zalecają, aby OS był najbardziej przekonującym punktem końcowym badania klinicznego, zarówno z perspektywy klinicznej, jak i metodologicznej. Przeżycie wolne od progresji (PFS) również stanowi wiarygodny wskaźnik korzyści dla pacjenta.

W zakresie porównania z uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi, w toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano tylko jedno badanie, w ramach którego możliwe było pośrednie porównania wnioskowanego schematu leczenia z jednym z uwzględnionych komparatorów, tj. schematem FOLFIRI. Dodatkowo w toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 7 badań z zakresu efektywności praktycznej dla wnioskowanego schematu leczenia. Wyniki raportowane w zidentyfikowanych badaniach RWE pokrywają się z danymi pochodzącymi z badania BEACON.

Uwzględniając powyższe elementy, należy uznać, że wiarygodność wewnętrzna badania BEACON jest wysoka, a wyniki można uogólnić na populację pacjentów określoną we wskazaniu refundacyjnym w Polsce. Choć porównanie pośrednie z badaniem Peeters 2015 wiąże się z ograniczeniami (mała liczebność podgrupy BRAF-MT, szersze przedziały ufności), stanowi ono jedyną możliwą podstawę oceny skuteczności względem istotnego komparatora i pozostaje zgodne z wytycznymi AOTMiT dotyczącymi oceny spójności danych.

4 Analiza heterogeniczności badań

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy ilościowej należy określić stopień oraz przyczyny niejednorodności wyników badań. Ocena heterogeniczności oraz dalsze postępowanie powinno zostać przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration. Dodatkowo należy ocenić heterogeniczność metodyczną oraz kliniczną badań włączonych do analizy oraz określić, czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione. W przypadku niniejszej analizy analiza heterogeniczności dotyczy badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego, tj. badania BEACON i badania Peeters 2015.

Zgodnie z wytycznymi [Cochrane Collaboration] wyróżnia się trzy rodzaje heterogeniczności ze względu na źródło niejednorodności:

- heterogeniczność kliniczna – zmienność związana z uczestnikami badania, interwencją oraz badanymi punktami końcowymi;
- heterogeniczność metodyczna – zmienność związana z projektem badania i ryzykiem błędu;
- heterogeniczność statystyczna – zmienność w wynikach leczenia w różnych badaniach.

Heterogeniczność statystyczna stanowi konsekwencje zmienności klinicznej lub metodologicznej i objawia się obserwowaniem większego efektu interwencji niż wynikałoby to z wyłącznie błędu losowego. Zmienność kliniczna prowadzi do heterogeniczności statystycznej, jeśli na efekt interwencji mają wpływ czynniki różniące się pomiędzy badaniami, w szczególności konkretne interwencje lub charakterystyka pacjentów [Cochrane Collaboration].

W przypadku zmienności metodycznej należy oczekiwać różnic pomiędzy badaniami w zakresie czynników metodycznych, takich jak zaślepienie badania czy utajnienie alokacji pacjentów do poszczególnych terapii. Również różnice w definicji oraz sposobie pomiaru poszczególnych punktów końcowych mogą prowadzić do występowania różnic w obserwowanych efektach. Znaczące zróżnicowanie statystyczne wynikające ze zmienności metodycznej lub różnic w ocenianych wynikach wskazują, że badania nie szacują tej samej ilości, ale niekoniecznie sugerują, że rzeczywisty efekt interwencji jest różny. W szczególności, heterogeniczność statystyczna związana wyłącznie ze zmiennością metodyczną wskazywałaby na różnice w stopniu ryzyka błędu pomiędzy badaniami. Dowody empiryczne wskazują, że niektóre aspekty projektu badania mogą czasami wpływać na wyniki z badań klinicznych.

Na podstawie przeprowadzonej analizy badań pierwotnych włączonych do przeglądu możliwe było zestawienie najważniejszych różnic między badaniami. Przedstawiono je w poniższych rozdziałach.

4.1 Heterogeniczność kliniczna

Populacja pacjentów z mCRC z mutacją BRAF w badaniu BEACON obejmowała całą populację badania (n = 441 w odpowiednich ramionach), natomiast w badaniu Peeters 2015 mutacje BRAF występowały tylko w niewielkiej subpopulacji (10,7%; n = 45/421).

Należy podkreślić, że wyjściowe dane demograficzne pacjentów uwzględnionych w badaniu BEACON i całej populacji badania Peeters 2015 były ogólnie zgodne – patrz aneks 6. W przypadku obu badań średni wiek pacjentów wynosił około 60 lat. Większość stanowili pacjenci ze statusem ECOG 0-1, tj. około 95%.

Jedną z różnic pomiędzy dwoma badaniami, był fakt, że w przypadku badania Peeters 2015 uwzględniono pacjentów z progresją choroby po jednej wcześniej terapii systemowej, natomiast w przypadku badania BEACON uwzględniono zarówno pacjentów z II jak i III linii leczenia, przy czym większość stanowili pacjenci stosujący II linię leczenia (66%). Ponadto zgodnie z danymi raportowanymi w badaniu BEACON, wyniki uzyskiwane w populacji pacjentów stosujących II lub III linię leczenia są tożsame.

W badaniu Peeters 2015 nie raportowano danych demograficznych dla subpopulacji pacjentów z mutacją BRAF, w związku z tym nie można było przeprowadzić oceny porównywalności populacji z mutacją BRAF między tymi dwoma badaniami.

4.2 Heterogeniczność metodyczna

Heterogeniczność metodyczna odnosi się do różnic w projektach badania i ryzyku błędu, które mogą wpływać na wyniki. W tym przypadku:

- **BEACON:** badanie fazy III, randomizowane, otwarte, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo enkorafenibu w połączeniu z cetuksymabem z lub bez binimetynibu u pacjentów z mCRC z mutacją BRAF V600E, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną linię leczenia. Pacjenci byli losowo przydzielani do jednej z trzech grup: enkorafenib + cetuksymab, enkorafenib + binimetynib + cetuksymab lub leczenie standardowe (FOLFIRI + cetuksymab lub irinotekan + cetuksymab).
- **Peeters 2015 (FOLFIRI + cetuksymab):** badanie fazy III oceniające skuteczność panitumumabu w połączeniu z FOLFIRI w drugiej linii leczenia u pacjentów z mCRC. Pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej panitumumab + FOLFIRI lub samego FOLFIRI. Mutacje BRAF były analizowane retrospektywnie w podgrupie pacjentów z dzikim typem KRAS w eksonie 2.

W przypadku obu badań, porównywane punkty końcowe miały te same definicje, a PFS w obu przypadkach oceniany był przez zaślepiiony, niezależny komitet radiologiczny.

4.3 Heterogeniczność statystyczna

Heterogeniczność statystyczna dotyczy zmienności wyników leczenia pomiędzy badaniami, wynikającej zarówno z różnic klinicznych, jak i metodologicznych, jak również z przypadkowej fluktuacji wyników.

W analizie ITC:

- Liczba badań obejmujących populację BRAF-mutant była ograniczona, co zmniejsza precyzję szacunków i uniemożliwia dokładne oszacowanie wariancji efektów leczenia.
- Różnice w liczebności subpopulacji BRAF-mutant (441 pacjentów w BEACON vs 45 w Peeters 2015) zwiększają ryzyko statystycznej niejednorodności i ograniczają możliwość generalizacji wyników.

4.4 Podsumowanie

Analiza heterogeniczności wskazuje, że istnieją różnice kliniczne, metodologiczne i statystyczne pomiędzy badaniami BEACON a Peeters 2015, szczególnie w odniesieniu do subpopulacji pacjentów z mutacją BRAF.

- Heterogeniczność kliniczna: różnice w linii leczenia, brak pełnych danych demograficznych dla subpopulacji BRAF-mutant w badaniu Peeters 2015.
- Heterogeniczność metodyczna: ograniczone dane dla subpopulacji BRAF-mutant zwiększają niepewność wyników ITC.
- Heterogeniczność statystyczna: niewielka liczebność subpopulacji BRAF-mutant w Peeters 2015 ogranicza precyzję szacunków i utrudnia generalizację wyników.

Pomimo tych ograniczeń, przeprowadzone porównanie pośrednie (ITC) stanowi jedyne możliwe źródło wniosków dotyczących porównania enkorafenibu + cetuksymabu względem jednego z uwzględnionych komparatorów. Wyniki należy interpretować z ostrożnością, z uwzględnieniem opisanych źródeł heterogeniczności, jednak jest to jedyne dostępne porównanie we wnioskowanej populacji pacjentów.

5 Analiza wyników badań pierwotnych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano tylko jedno badanie [Peeters 2015], które zostało wykorzystane do pośredniego porównania wnioskowanej interwencji, tj. enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem, względem jednego z uwzględnionych komparatorów: FOLFIRI. Ze względu na brak badań obejmujących wspólny komparator, powyższe porównanie zostało przeprowadzone w oparciu o określone założenia metodologiczne, opisane poniżej.

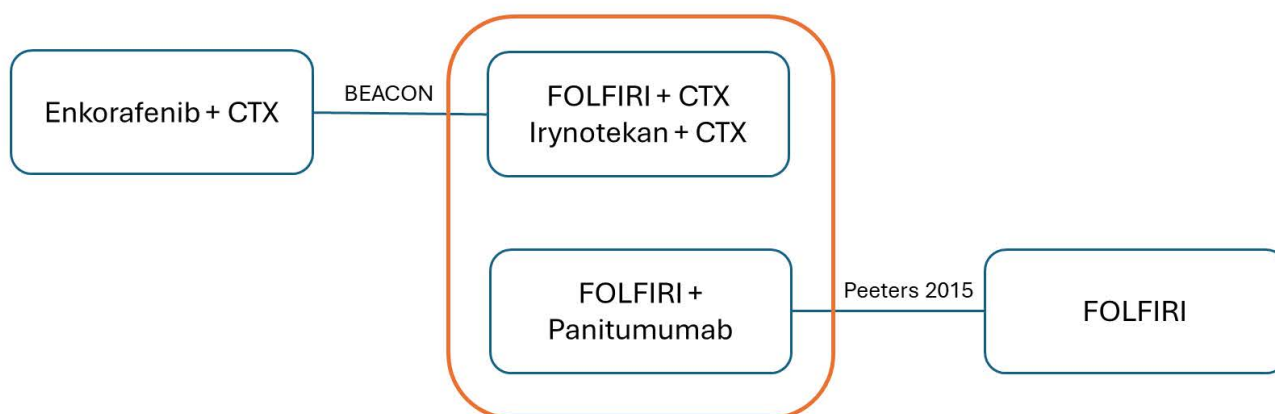
W badaniu BEACON (badanie zidentyfikowane dla wnioskowanej interwencji) oceniano następujące ramiona leczenia: enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI/irynotekan + cetuksymab. Natomiast w badaniu Peeters 2015 porównano: FOLFIRI + panitumumab vs FOLFIRI.

Porównanie pośrednie było możliwe do przeprowadzenia przy uwzględnieniu następujących założeń:

- **Równoważność FOLFIRI i irynotekanu:** W badaniu BEACON ramię kontrolne obejmowało wybór badacza pomiędzy FOLFIRI a irynotekaniem w połączeniu z cetuksymabem. Wybór tych terapii opierał się częściowo na założeniu, że obie zapewniają w przybliżeniu równoważną skuteczność. Należy podkreślić, że w dwóch badaniach: Graeven 2007 i Clarke 2011, w ramach, których bezpośrednio porównano stosowanie samego irynotekanu vs schemat FOLFIRI – badania przeprowadzone w populacji pacjentów z mCRC w II linii leczenia (status BRAF nieustalony), wykazano, że obie porównywane grupy nie różniły się statystycznie pod względem OS ani PFS [Graeven 2007, Clarke 2011]. Wyniki tych badań wskazują, że stosowanie samego irynotekanu lub w schemacie FOLFIRI daje porównywalne wyniki kliniczne, co wspiera przyjęcie założenia o równoważności skuteczności obu strategii leczenia. Ponadto powyższe założenie zostało potwierdzone przez ekspertów ankietowanych w ramach oceny wniosku dotyczącego wnioskowanej interwencji w NICE – eksperci ankietowani przez Pierre Fabre [NICE 2021].
- **Równoważność cetuksymabu i panitumumabu:** Cetuksymab i panitumumab wywierają swoje działanie w raku jelita grubego poprzez hamowanie EGFR, dlatego zasadne wydaje się założenie efektu klasowego. Ocena technologii medycznej obu terapii, przeprowadzona przez NICE i opublikowana w listopadzie 2017 r. [TA439], wykazała, że cetuksymab i panitumumab prawdopodobnie charakteryzują się podobną skutecznością w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego typu RAS dzikiego (RAS WT). Ponadto eksperci kliniczni konsultowani w trakcie tej oceny uznali obie terapie za jednakowo skuteczne [TA439]. Dodatkowo powyższe założenie zostało potwierdzone przez ekspertów ankietowanych w ramach oceny wniosku dotyczącego wnioskowanej interwencji w NICE – eksperci ankietowani przez Pierre Fabre [NICE 2021].

W oparciu o przyjęte założenia, możliwe było wykonanie porównania pośredniego metodą Buchera. Schemat przeprowadzonego porównania pośredniego podsumowano na Rys. 6.

Rys. 6. Schemat przeprowadzonego porównania pośredniego vs FOLFIRI.



W rozdziale 5.1 przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia enkorafenibu stosowanego w skojarzeniu z cetuksymabem względem schematu FOLFIRI. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych i nieuwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

5.1 Enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI – skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- Przeżycie całkowite (OS);
- Przeżycie wolne od progresji (PFS).

Porównanie pośrednie możliwe było do przeprowadzenia jedynie w zakresie dwóch powyżej wymienionych punktów końcowych. W badaniu BEACON populacja pacjentów z mutacją BRAF mCRC stanowiła całą badaną populację (n=441 we wszystkich odpowiednich ramionach), natomiast w badaniu Peeters 2015 mutacja BRAF występowała jedynie w niewielkiej subpopulacji pacjentów (10,7%; n=45/421). W badaniu Peeters 2015, dla populacji pacjentów z mutacją BRAF raportowane były tylko wyniki dla dwóch punktów końcowych, tj. OS i PFS.

W przypadku badania BEACON wyniki ekstrahowano z publikacji Tabernero 2012 – w powyższej publikacji wyniki raportowano dla nowszej daty odcięcia, tj. sierpień 2019 (w głównej publikacji Kopetz 2019, wyniki raportowano dla daty odcięcia luty 2019).

W przypadku badania Peeters 2015, wynik HR zarówno dla OS jak i PFS raportowano dla porównania FOLFIRI + Panitumumab vs FOLFIRI. W ramach niniejszej analizy, na użytek porównania pośredniego konieczne było wykorzystanie wartości HR oszacowanych dla odwrotnego porównania, tj. FOLFIRI vs FOLFIRI + Panitumumab. W związku z powyższym zastosowano metodę odwrócenia ilorazu hazardów. Szczegółowe dane ekstrahowane z badania Peeters 2015 oraz opis metody odwrócenia ilorazu hazardów zawarto w aneksie 13.

5.1.1 Przeżycie całkowite (OS)

W zakresie przeżycia całkowitego uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść terapii skojarzonej enkorafenib + cetuksymab względem terapii schematem FOLFIRI – patrz Tab. 9. Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, że stosowanie enkorafenibu w połączeniu z cetuksymabem wiąże się z redukcją ryzyka zgonu o 61%.

Tab. 9. Przeżycie całkowite – enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI.

Badanie	Interwencja		Komparator		Różnica efektu	
	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	HR (95% CI)	P
Enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI/irinotecan + cetuksymab						
BEACON	220	9,3 (8,0; 11,3)	221	5,9 (5,1; 7,1)	0,61 (0,48; 0,77)	b.d.
FOLFIRI vs FOLFIRI + Panitumumab						
Peeters 2015	23	4,7 miesiące	22	5,7 miesiące	1,56 (0,78; 3,13)	b.d.
Porównanie pośrednie (Bucher 1997)					0,39 (0,19; 0,81)	0,0121

95% CI - 95% przedział ufności (ang. 95% *confidence interval*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); b.d. - brak danych.

5.1.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W zakresie przeżycia wolnego od progresji (punkt końcowy oceniany przez niezależny komitet radiologiczny) uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść terapii skojarzonej enkorafenib + cetuksymab względem terapii schematem FOLFIRI – patrz Tab. 10. Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, że stosowanie enkorafenibu w połączeniu z cetuksymabem wiąże się z redukcją ryzyka progresji o 70%.

Tab. 10. Przeżycie wolne od progresji – enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI.

Badanie	Interwencja		Komparator		Różnica efektu	
	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	HR (95% CI)	P
Enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI/irinotecan + cetuksymab						
BEACON	220	4,3 (4,1; 5,4)	221	1,5 (1,5; 1,9)	0,44 (0,35; 0,55)	b.d.
FOLFIRI vs FOLFIRI + Panitumumab						
Peeters 2015	23	1,8 miesiące	22	2,5 miesiące	1,45 (0,67; 3,13)	b.d.
Porównanie pośrednie (Bucher 1997) c					0,30 (0,14; 0,68)	0,0036

95% CI - 95% przedział ufności (ang. 95% *confidence interval*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); b.d. - brak danych.

5.2 Enkorafenib + cetuksymab vs pozostałe technologie opcjonalne

Dla żadnej z technologii opcjonalnych, poza schematem FOLFIRI, nie zidentyfikowano danych umożliwiających przeprowadzenie pośredniego porównania skuteczności lub bezpieczeństwa w populacji BRAF.

5.2.1 Enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI

W przypadku schematu FOLFIRI nie zidentyfikowano żadnych badań, które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego z wnioskowaną interwencją, ze względu na brak badań, w których raportowano wyniki dla subpopulacji pacjentów z mutacją BRAF.

5.2.2 Enkorafenib + cetuksymab vs FOLFOX

W przypadku schematu FOLFOX nie zidentyfikowano żadnych badań, które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego z wnioskowaną interwencją, ze względu na brak badań, w których raportowano wyniki dla subpopulacji pacjentów z mutacją BRAF.

5.2.3 Enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI + bewacyzumab

W przypadku skojarzenia FOLFIRI + bewacyzumab nie zidentyfikowano żadnych badań, które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego z wnioskowaną interwencją. Dotyczy to zarówno braku badań, w których raportowano wyniki dla subpopulacji pacjentów z mutacją BRAF, jak również badań, w których liczba pacjentów z mutacją BRAF była niewystarczająca do przeprowadzenia rzetelnych analiz porównawczych. Zidentyfikowano jedno badanie:

- Badanie Shitara 2016, w którym oceniano schemat FOLFIRI w skojarzeniu z bewacyzumabem, uwzględniające jedynie pięciu pacjentów z mutacją BRAF.

Tak niewielka liczebność subpopulacji uniemożliwia przeprowadzenie wiarygodnych analiz efektywności i bezpieczeństwa, a tym samym nie pozwala na włączenie tych wyników do niniejszej analizy porównawczej.

5.2.4 Enkorafenib + cetuksymab vs FOLFOX + bewacyzumab

W przypadku skojarzenia FOLFOX + bewacyzumab nie zidentyfikowano żadnych badań, które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego z wnioskowaną interwencją, ze względu na brak badań, w których raportowano wyniki dla subpopulacji pacjentów z mutacją BRAF.

5.2.5 Enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI + aflibercept

W przypadku skojarzenia FOLFIRI + aflibercept nie zidentyfikowano żadnych badań, które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego z wnioskowaną interwencją, ze względu na brak badań, w których raportowano wyniki dla subpopulacji pacjentów z mutacją BRAF.

5.2.6 Enkorafenib + cetuksymab vs triflurydyna + typiracyl

W przypadku skojarzenia triflurydyna + typiracyl nie zidentyfikowano żadnych badań, które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego z wnioskowaną interwencją, ze względu na brak badań, w których raportowano wyniki dla subpopulacji pacjentów z mutacją BRAF.

5.2.7 Enkorafenib + cetuksymab vs triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab

W przypadku skojarzenia triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab nie zidentyfikowano żadnych badań, które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego z wnioskowaną interwencją, ze względu na brak badań, w których raportowano wyniki dla subpopulacji pacjentów z mutacją BRAF.

5.2.8 Enkorafenib + cetuksymab vs regorafenib

W przypadku regorafenibu nie zidentyfikowano żadnych badań, które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego z wnioskowaną interwencją. Dotyczy to zarówno braku badań, w których raportowano wyniki dla subpopulacji pacjentów z mutacją BRAF, jak również badań, w których liczba pacjentów z mutacją BRAF była niewystarczająca do przeprowadzenia rzetelnych analiz porównawczych. Zidentyfikowano jedno badanie:

- Badanie Innocenti 2020, w którym analizowano zastosowanie regorafenibu, uwzględniające jedynie pięciu pacjentów z mutacją BRAF.

Tak niewielka liczebność subpopulacji uniemożliwia przeprowadzenie wiarygodnych analiz efektywności i bezpieczeństwa, a tym samym nie pozwala na włączenie tych wyników do niniejszej analizy porównawczej.

5.2.9 Enkorafenib + cetuksymab vs frukwintynib

W przypadku frukwintynibu nie zidentyfikowano żadnych badań, które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego z wnioskowaną interwencją, ze względu na brak badań, w których raportowano wyniki dla subpopulacji pacjentów z mutacją BRAF.

5.3 Jakość życia

W przypadku badania Peeters 2015, nie raportowano danych z zakresu jakości życia. W związku z powyższym niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego dla punktów końcowych z zakresu jakości życia.

5.4 Profil bezpieczeństwa

W badaniu Peeters 2015 nie raportowano oddzielnych danych bezpieczeństwa dla populacji pacjentów z mutacją BRAF. Autorzy przedstawili profil bezpieczeństwa jedynie dla całej populacji badania, w której pacjenci z mutacją BRAF stanowili około 11% ogółu. W związku z brakiem danych wyszczególnionych dla subpopulacji BRAF-mutant nie było możliwe przeprowadzenie rzetelnego pośredniego porównania dotyczącego bezpieczeństwa

między schematem enkorafenib + cetuksymab a FOLFIRI ani przygotowanie tabelarycznego zestawienia zdarzeń niepożądanych odnoszącego się wyłącznie do pacjentów BRAF-mutant.

W związku z powyższym, w zakresie analizy bezpieczeństwa zestawiono jedynie dane raportowane dla ramienia enkorafenib + cetuksymab z badania BEACON.

Analizę bezpieczeństwa wykonano w oparciu o dane raportowane w publikacjach: Tabernero 2021 (publikacja z najnowszymi wynikami z zakresu analizy bezpieczeństwa), Tabernero 2021a oraz Taieb 2022. W publikacjach Tabernero 2021a oraz Taieb 2022 przedstawiono dodatkowe dane z zakresu analizy bezpieczeństwa (w publikacji Taieb 2022 analizowano jedynie dane dla schematu enkorafenib + cetuksymab).

Zgodnie z danymi raportowanymi w Tabernero 2021 mediana czasu ekspozycji na leczenie badanym schematem wynosiła 19 tygodni. Dane z badania BEACON wykazały, że z wyjątkiem rzadkich przypadków nefrotoksyczności, połączenie enkorafenibu z cetuksymabem jest dobrze tolerowane u większości pacjentów. Większość zdarzeń niepożądanych miała łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia, pojawiała się wcześnie i ustępowała szybko. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń nieporządných w przypadku ramienia enkorafenib + cetuksymab, należały:

- Biegunka: 38,4%;
- Nudności: 38,0%;
- Zmęczenie: 33,3%;
- Zmniejszenie apetytu: 31,0%;
- Wykwit trądzikopodobny: 30,1%.

Szczegółowe dane podsumowano w Tab. 11.

Tab. 11. Analiza bezpieczeństwa – dane raportowane dla ramienia enkorafenib + cetuksymab w badaniu BEACON w publikacji Tabernero 2021.

Punkt końcowy	Enkorafenib + cetuksymab N=216	
	Jakikolwiek stopień n (%)	Stopień 3+ n (%)
Jakikolwiek zdarzenie niepożądane	212 (98,1)	124 (57,4)
Poważne zdarzenia niepożądane*	86 (39,8)	74 (34,3)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania stosowania co najmniej jednego leku*	26 (12,0)	24 (11,1)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania stosowania wszystkich leków*	20 (9,3)	19 (8,9)
Zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu w trakcie leczenia	8 (3,7)**	-
Biegunka	83 (38,4)	6 (2,8)
Wykwit trądzikopodobny	65 (30,1)	1 (0,5)
Nudności	82 (38,0)	1 (0,5)
Wymioty	59 (27,3)	3 (1,4)
Ból brzucha	60 (27,8)	7 (3,2)
Zmęczenie	72 (33,3)	9 (4,2)

Punkt końcowy	Enkorafenib + cetuksymab N=216	
	Jakikolwiek stopień n (%)	Stopień 3+ n (%)
Zmniejszenie apetytu	67 (31,0)	3 (1,4)
Zaparcia	39 (18,1)	0 (0,0)
Astenia	52 (24,1)	8 (3,7)
Gorączka	40 (18,5)	3 (1,4)
Suchość skóry	28 (13,0)	0 (0,0)
Wysypka	32 (14,8)	0 (0,0)
Ból pleców	28 (13,0)	3 (1,4)
Świąd	24 (11,1)	0 (0,0)
Zapalenie jamy ustnej	13 (6,0)	0 (0,0)
Zespół ręka-stopą	11 (5,1)	1 (0,5)
Obrzęk obwodowy	23 (10,6)	0 (0,0)
Niewyraźne widzenie	10 (4,6)	0 (0,0)
Kaszel	20 (9,3)	1 (0,5)
Zakażenie dróg moczowych	17 (7,9)	5 (2,3)
Bóle stawowe	49 (22,7)	3 (1,4)
Spadek masy ciała	24 (11,1)	1 (0,5)
Ból w nadbrzuszu	22 (10,2)	2 (0,9)
Duszność	28 (13,0)	2 (0,9)
Bóle mięśni	33 (15,3)	1 (0,5)
Ból głowy	43 (19,9)	0 (0,0)
Ból kończyn	25 (11,6)	0 (0,0)
Bezsenna	24 (11,1)	0 (0,0)
Ból układu mięśniowo-szkieletowego	29 (13,4)	0 (0,0)
Znamię melanocytowe	34 (15,7)	0 (0,0)
Niedrożność jelit*	14 (6,5)	10 (4,6)
Duszność*	28 (13,0)	2 (0,9)
Hipomagnezemia*	25 (11,6)	1 (0,5)
Obrzęk obwodowy*	23 (10,6)	0 (0,0)
Anemia*	42 (19,4)	12 (5,5)
Nefrotoksyczność***	7 (3,2)	5 (2,3)
Badania laboratoryjne		
Podwyższona aminotransferaza alaninowa (IU/L)	41 (19,0)	1 (0,5)
Podwyższona aminotransferaza asparaginianowa (IU/L)	40 (18,5)	4 (1,9)
Podwyższona bilirubina (μmol/L)	18 (8,3)	6 (2,8)
Podwyższona kinaza kreatynowa (IU/L)	8 (3,7)	0 (0,0)
Podwyższona kreatynina (μmol/L)	116 (53,7)	7 (3,2)
Obniżona hemoglobina (g/L)	85 (39,4)	12 (5,6)

IU/L – jednostki międzynarodowe na litr.

* Dane raportowane w publikacji Tabernero 2021a; ** Zgłoszono niedrożność jelit (n = 2), perforację jelita grubego (n = 1), krwotok z przewodu pokarmowego (n = 1), zatrzymanie krążenia i oddechu (n = 1), sepsę (n = 1) oraz zachtystowe aspiracje (n = 2); żadne z tych zdarzeń nie były uznane za związane z leczeniem; *** Dane raportowane w publikacji Taieb 2022.

Przerwy i redukcje dawkowania (dane z publikacji Taieb 2022)

Mediana intensywności dawkowania wynosiła 291,7 mg/dzień dla enkorafenibu i 409,2 mg/tydzień dla cetuksymabu. Enkorafenib był przerwany przynajmniej raz u 91 z 216

pacjentów (42,1%), a cetuksymab u 93 z 216 pacjentów (43,1%). Czterdzieści osób (18,5%) miało tylko jedną przerwę w podawaniu enkorafenibu, a 38 osób (17,6%) miało jedną przerwę w podawaniu cetuksymabu, podczas gdy odpowiednio 51 (23,6%) i 55 (25,5%) pacjentów miało więcej niż jedną przerwę w stosowaniu enkorafenibu i cetuksymabu. Stałe przerwanie stosowania jednego leku zwykle wiązało się ze stałym przerywaniem stosowania drugiego leku.

Dawkowanie enkorafenibu zostało zmniejszone u 26 z 216 pacjentów (12,0%), w tym:

- 1 redukcja dawki: 11 pacjentów (5,1%);
- >1 redukcja dawki: 15 pacjentów (6,9%).

Dawkowanie cetuksymabu zostało zmniejszone u 10 pacjentów (4,6%), w tym:

- 1 redukcja dawki: 9 pacjentów (4,2%);
- >1 redukcja dawki: 1 pacjent (0,5%).

Czas wystąpienia zdarzeń niepożądanych (dane z publikacji Taieb 2022)

Większość zdarzeń niepożądanych pojawiła się w ciągu pierwszych 1-2 miesięcy leczenia; po tym okresie tempo ich występowania spadło (patrz Rys. 7).

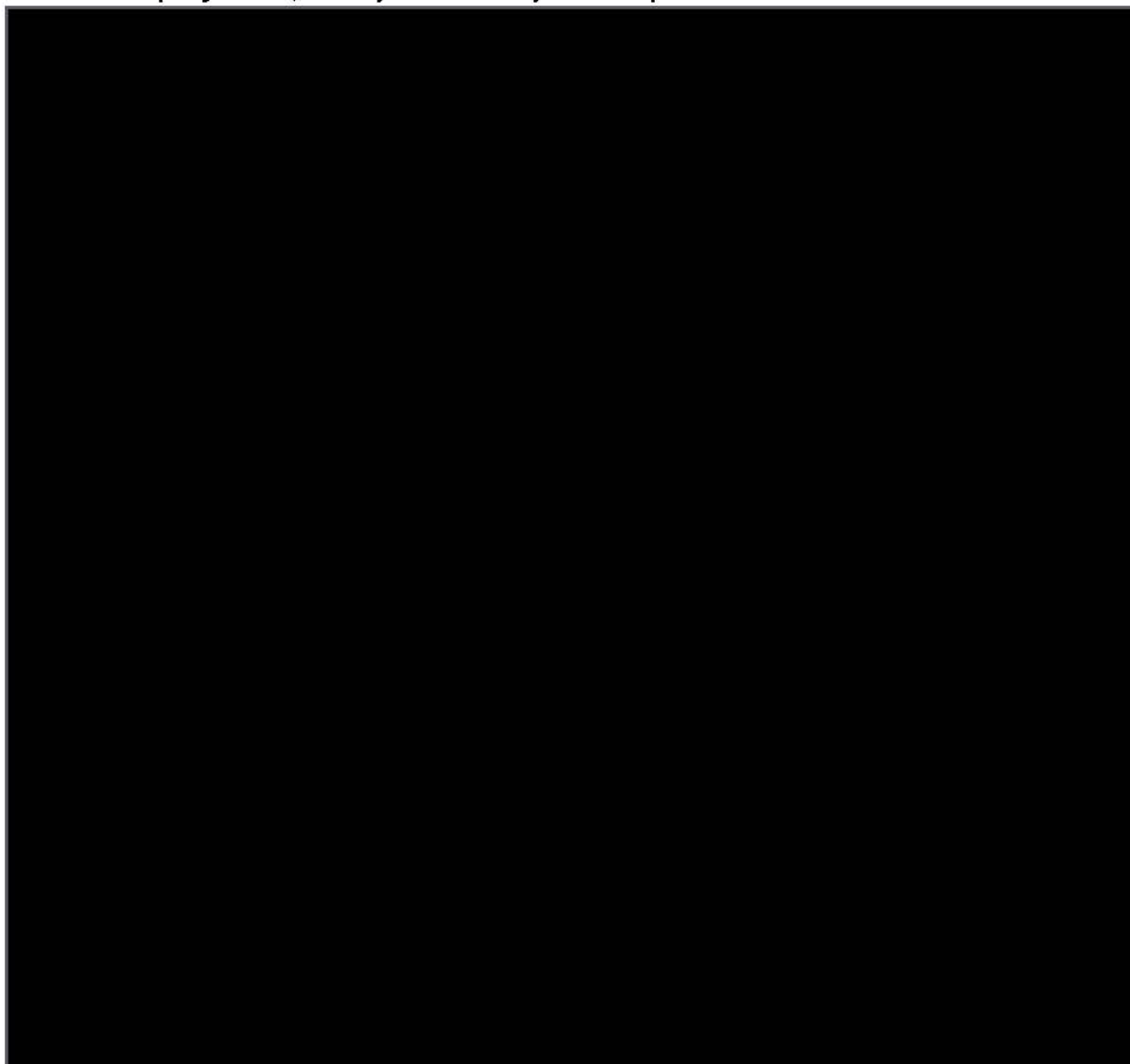
Mediana czasu do wystąpienia AE wynosiła:

- Toksyczność dermatologiczna: 0,56 miesiąca;
- Artrealgia/myalgia: 1,12 miesiąca;
- Nudności/wymioty: 0,53 miesiąca;
- Biegunka: 1,81 miesiąca;
- Ból brzucha: 1,22 miesiąca;
- Nefrotoksyczność: 3,12 miesiąca.

Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 występowały losowo w trakcie trwania badania. Mediana czasu do wystąpienia AE stopnia ≥ 3 wyniosła:

- Toksyczność dermatologiczna: 1,43 miesiąca;
- Artrealgia/myalgia: 3,78 miesiąca;
- Biegunka: 4,90 miesiąca;
- Nefrotoksyczność: 0,66 miesiąca;
- Nudności/wymioty stopnia ≥ 3 : wystąpiły tuż po rozpoczęciu leczenia (0,08 miesiąca).

Rys. 7. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu do wystąpienia zdarzeń niepożądanych: (A) dla zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia u pacjentów, którzy doświadczyli AE; (B) dla zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i 4 u pacjentów, którzy doświadczyli AE stopnia ≥ 3 .



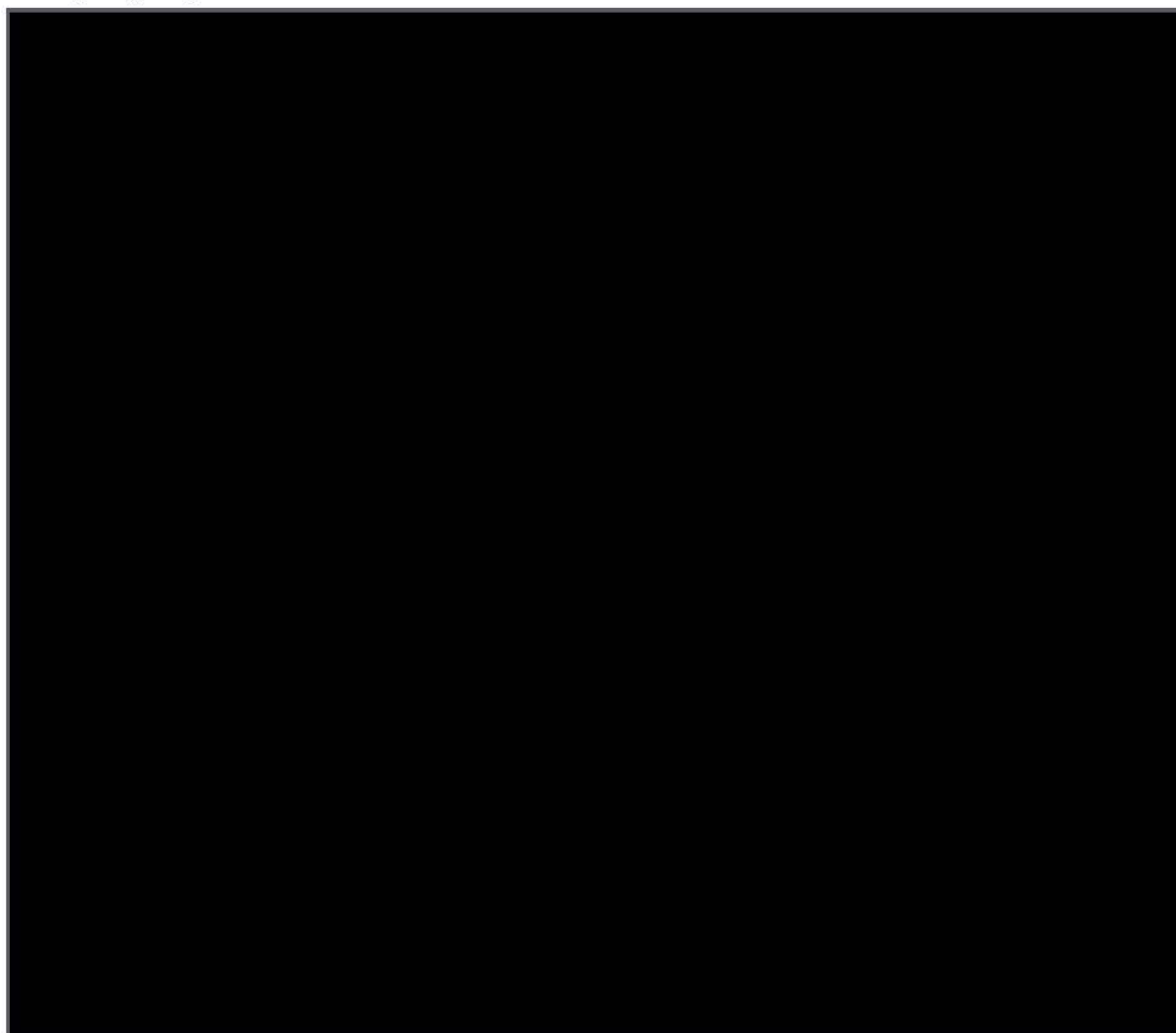
Czas ustępowania zdarzeń niepożądanych (dane z publikacji Taieb 2022)

Większość zdarzeń niepożądanych ustąpiła w ciągu 1-2 tygodni, ale zdarzenia niepożądane dermatologiczne oraz artrealgia/myalgia ustępowały stopniowo, osiągając medianę (patrz Rys. 8):

- Toksyczność dermatologiczna: 3,14 tygodnia;
- Artrealgia/myalgia: 6,00 tygodni.

Ze względu na niewielką liczbę przypadków nefrotoksyczności ($n = 7$) nie przeprowadzono formalnej analizy. Jednak nefrotoksyczność całkowicie ustąpiła u 5 z 7 pacjentów w ciągu 1 miesiąca obserwacji dostępnej dla tych pacjentów.

Rys. 8. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu ustępowania zdarzeń niepożądanych.



6 Poszerzona analiza skuteczności bezpieczeństwa

6.1 Badanie BEACON – dane dla ramienia enkorafenib + cetuksymab

W niniejszym rozdziale omówiono wyniki z zakresu skuteczności leczenia raportowane w badaniu BEACON dla punktów końcowych, które nie zostały uwzględnione w ramach porównania pośredniego, ze względu na brak adekwatnych danych po stronie komparatora. Wyniki analizowano jedynie dla ramienia wnioskowanego schematu leczenia, tj. enkorafenib + cetuksymab. Wyniki ekstrahowano z publikacji z najnowszą datą odcięcia, tj. Taberbero 2021.

Ramię enkorafenibu + cetuksymabu wykazało realną i trwałą aktywność przeciwnowotworową, zarówno w postaci odpowiedzi częściowych i całkowitych, jak i stabilizacji choroby. Leczenie było skuteczne niezależnie od liczby wcześniejszych linii terapii, a u znacznej części pacjentów odpowiedź utrzymywała się przez ≥ 6 miesięcy. Szczegółowe dane podsumowano w Tab. 12.

Tab. 12. Dodatkowe wyniki raportowane dla ramienia enkorafenibu + cetuksymabu w badaniu BEACON.

Punkt końcowy		Enkorafenib + cetuksymab N=220
Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR)*, n (%)	Ocenione przez niezależny, zaslepiiony centralny ośrodek oceny	43/220 (20)
Odpowiedź całkowita (CR), n (%)		7/220 (3)
Odpowiedź częściowa (PR)		36/220 (16)
Choroba stabilna (SD), n (%)		124/220 (56)
Progresja choroby (PD), n (%)		21/220 (10)
Brak możliwości oceny wg RECIST, n (%)		32/220 (15)
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana w miesiącach (95% CI)		5,5 miesiące (4, 1; 8, 3)
Pacjenci z potwierdzoną odpowiedzią, u których odpowiedź utrzymywała się przez co najmniej 6 miesięcy, n (%)		16/43 (37)
Pacjenci z utrzymującą się odpowiedzią i okresem obserwacji <6 miesięcy, n (%)		4/43 (9)
Odsetek odpowiedzi dla pacjentów z co najmniej 1 poprzednią linią leczenia, n(%)	Ocena przez badacza	29/146 (20)
Odsetek odpowiedzi dla pacjentów z > 1 poprzednią linią leczenia, %		14/74 (19)

* Potwierdzone odpowiedzi według kryteriów RECIST 1.1.

W zakresie jakości życia przeanalizowano dane raportowane w publikacji Kopetz 2022 - uwzględniono jedynie dane raportowane dla ramienia enkorafenibu + cetuksymabu. W publikacji Kopetz 2022 przedstawiono wykresy, na których analizowano dane dla wszystkich 3 ramion leczenia z badania BEACON. W ramach niniejszego rozdziału uwzględniono grafiki z publikacji Kopetz 2022, przy czym wyniki analizowano jedynie dla ramienia enkorafenib + cetuksymab.

W badaniu BEACON wykorzystano dwa konkretne kwestionariusze:

- EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*) – Ogólny kwestionariusz oceniający jakość życia pacjentów onkologicznych, zawierający 30 pytań. Ten 30-punktowy kwestionariusz (EORTC QLQ-C30) składa się z:
 - Ogólnego wyniku zdrowia/ jakości życia (*global health status/QoL score*);
 - Pięciu wyników funkcjonowania (funkcjonowanie fizyczne, w roli, emocjonalne, poznawcze, społeczne);
 - Trzech złożonych wyników objawów (zmęczenie, nudności, wymioty);
 - Dodatkowo oceniane jest sześć pojedynczych objawów (ból, duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunka).

Skala ocen:

- Globalny wynik zdrowia/QoL używa 7-punktowej skali Likerta od „bardzo słabo” do „doskonale”.
- Pozostałe pozycje w EORTC używają 4-punktowej skali Likerta od „wcale” do „bardzo”.

Punktacja:

- Każdy element jest punktowany w zakresie 0-100 punktów,
- Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia, zgodnie z instrukcją punktowania kwestionariusza.
- Jakość życia (QoL) była również oceniana za pomocą kwestionariuszy samooceny pacjenta: *Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G)* i *Functional Assessment of Cancer Therapy - Colorectal (FACT-C)*.
 - FACT-G: Składa się z 27 pytań. Obejmuje łączny wynik oraz cztery podskale jakości życia (dobrostan fizyczny, społeczny, emocjonalny, funkcjonalny). Kwestionariusz ten stosuje się u wszystkich pacjentów onkologicznych.
 - FACT-C: Zawiera dodatkowo 9 pytań specyficznych dla raka jelita grubego (CRC). Oprócz czterech podskal FACT-G posiada dodatkową podskale specyficzną dla CRC.

Skala ocen:

- Kwestionariusze wykorzystują 5-punktową skalę Likerta.
- Okres przypominania obejmuje ostatnie 7 dni.

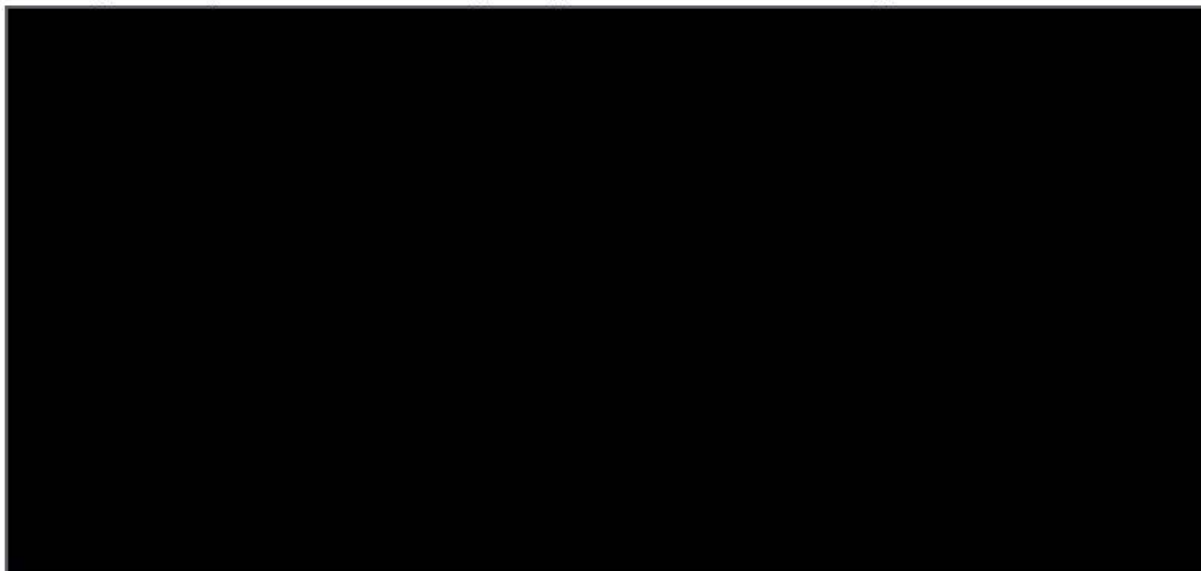
Punktacja:

- Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

EORTC QLQ-C30 – wyniki

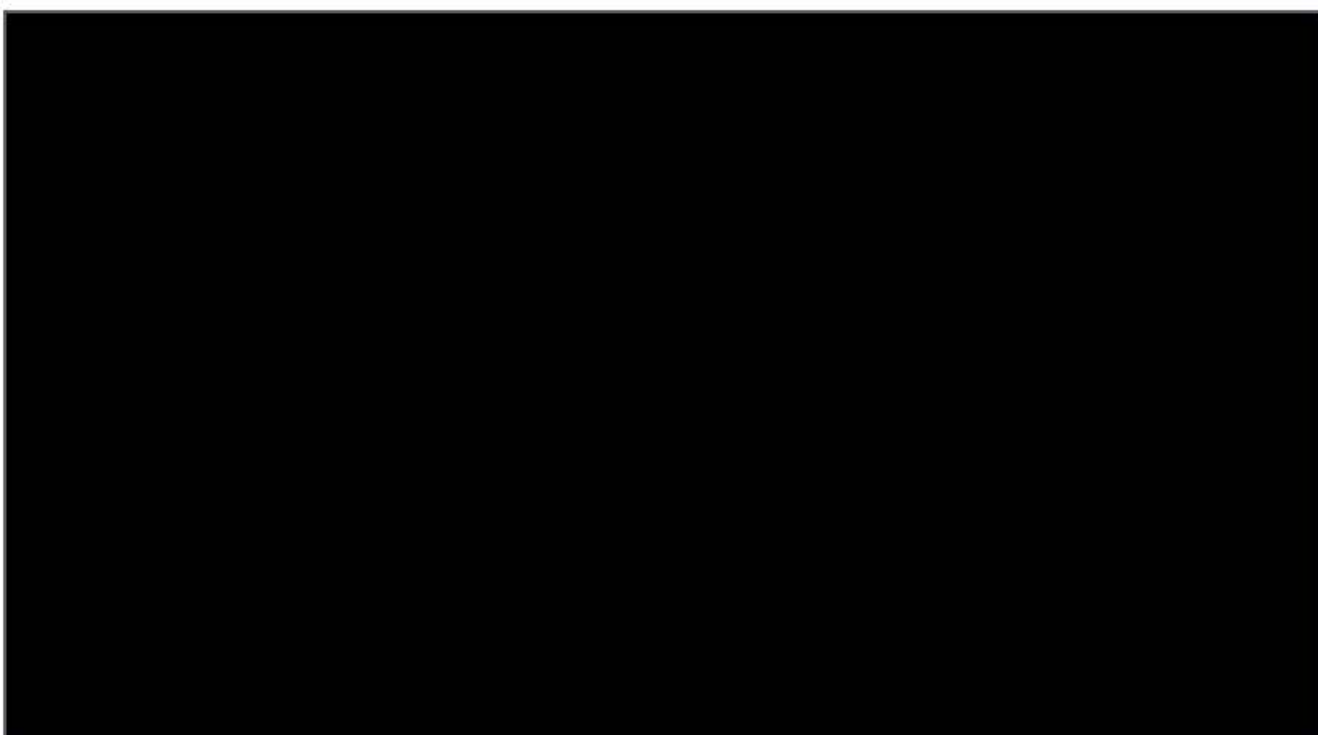
Jakość życia była generalnie utrzymywana podczas leczenia kombinacją enkorafenibu z cetuksymabem – patrz Rys. 9.

Rys. 9. Wyniki w czasie dla ogólnego stanu zdrowia według skali EORTC.



Dla ramienia enkorafenibu + cetuksymabu mediana czasu do definitywnego pogorszenia o 10% w skali Globalnego Statusu Zdrowia (EORTC) wynosiła 6,2. Podobne wydłużenie czasu do pogorszenia zaobserwowano w podskalach funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego i społecznego, przy czym w podskali funkcjonowania emocjonalnego mediana wynosiła 5,9 miesiąca. Szczegółowe dane podsumowano na Rys. 10.

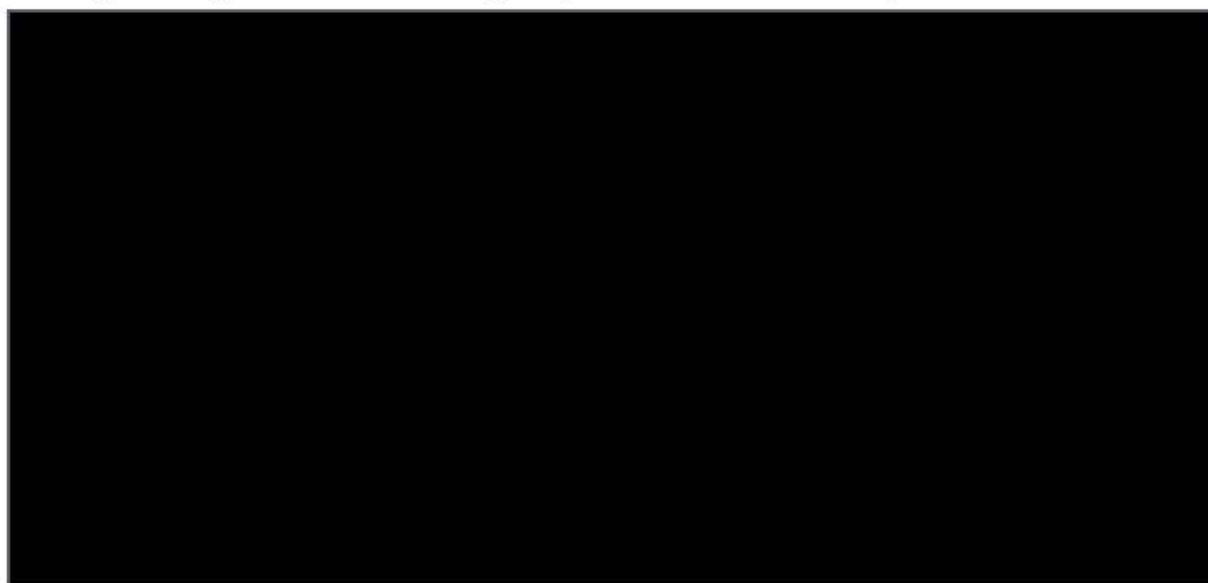
Rys. 10. Mediana czasu do definitywnego pogorszenia w skali EORTC.



FACT-C

Jakość życia była generalnie utrzymywana podczas leczenia kombinacją enkorafenibu z cetuksymabem – patrz Rys. 11.

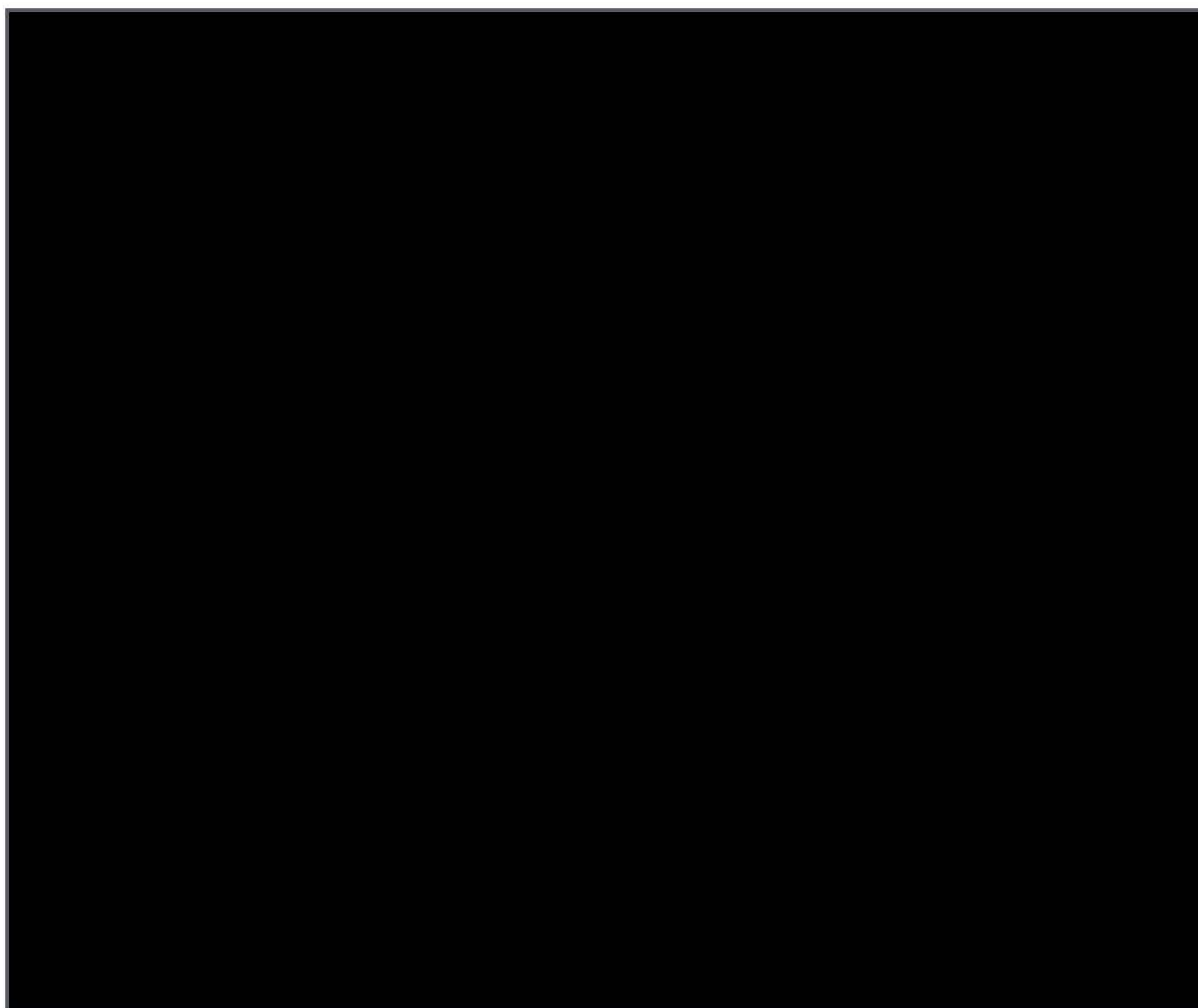
Rys. 11. Wyniki w czasie dla ogólnego stanu zdrowia według skali FACT-C.



Dla podskali FACT-C CRC, mediana czasu do pogorszenia wynosiła 6,5 miesiąca dla ramienia enkorafenib + cetuksymab. Podobne wydłużenie czasu do pogorszenia zaobserwowano w podskalach kwestionariusza FACT. Szczegółowe dane podsumowano na Rys. 12.

Podsumowując, kombinacja enkorafenibu z cetuksymabem, opóźnia pogorszenie jakości życia u wcześniej leczonych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E.

Rys. 12. Mediana czasu do definitywnego pogorszenia w skali FACT-C.



6.2 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 13. i Tab. 14) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie zdarzeń niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktów Braftovi® i Erbitux® przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Tab. 13. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych dla leku Braftovi® (dane na dzień 26.09.2025) [adrreports.eu].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	127
Choroby serca	131
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	5

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby ucha i błędnika	36
Choroby endokrynologiczne	32
Choroby oka	538
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	871
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	1 362
Choroby wątroby i dróg żółciowych	211
Choroby układu odpornościowego	49
Infekcje i choroby pasożytnicze	279
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	950
Odchylenia w parametrach badań	425
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	271
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	296
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	539
Choroby układu nerwowego	443
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	1
Kwestie związane z produktem	24
Choroby psychiczne	101
Choroby nerek i układu moczowego	237
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	14
Choroby układu rozrodczego i piersi	195
Choroby skóry i tkanki podskórnej	433
Zaburzenia społeczne	9
Procedury chirurgiczne i medyczne	62
Choroby naczyniowe	128
ŁĄCZNIE	3 374

Tab. 14. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych dla leku Erbitux® (dane na dzień 26.09.2025) [adrreports.eu].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	1 498
Choroby serca	924
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	14
Choroby ucha i błędnika	52
Choroby endokrynologiczne	15

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby oka	299
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 145
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	3 159
Choroby wątroby i dróg żółciowych	254
Choroby układu odpornościowego	2 643
Infekcje i choroby pasożytnicze	1 460
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	3 037
Odchylenia w parametrach badań	1 884
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	807
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	340
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	746
Choroby układu nerwowego	1 438
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	0
Kwestie związane z produktem	13
Choroby psychiczne	223
Choroby nerek i układu moczowego	348
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2 659
Choroby układu rozrodczego i piersi	29
Choroby skóry i tkanki podskórnej	4 438
Zaburzenia społeczne	11
Procedury chirurgiczne i medyczne	81
Choroby naczyniowe	1 493
ŁĄCZNIE	16 785

6.3 VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (*WHO Uppsala Monitoring Centre*) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktów Braftovi® i Erbitux®. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 15 i Tab. 16).

Tab. 15. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych dla leku Braftovi® (dane na dzień 26.09.2025) [vigiaccess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Choroby krwi i układu limfatycznego	324
Choroby serca	249
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	10
Choroby ucha i błędnika	127
Choroby endokrynologiczne	78
Choroby oka	944
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 304
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	3 126
Choroby wątroby i dróg żółciowych	295
Choroby układu odpornościowego	113
Infekcje i choroby pasożytnicze	643
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 717
Odchylenia w parametrach badań	1 058
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	508
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	913
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	845
Choroby układu nerwowego	1 116
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	1
Kwestie związane z produktem	44
Choroby psychiczne	292
Choroby nerek i układu moczowego	431
Choroby układu rozrodczego i piersi	46
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	427
Choroby skóry i tkanki podskórnej	1 282
Zaburzenia społeczne	24
Procedury chirurgiczne i medyczne	281
Choroby naczyniowe	292

Tab. 16. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych dla leku Erbitux® (dane na dzień 26.09.2025) [vigiaccess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiAccess
Choroby krwi i układu limfatycznego	3 443
Choroby serca	1 997
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	44
Choroby ucha i błędnika	158
Choroby endokrynologiczne	63
Choroby oka	902
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	8 516
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	12 840
Choroby wątroby i dróg żółciowych	587
Choroby układu odpornościowego	3 539
Infekcje i choroby pasożytnicze	5 398
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	10 466
Odchylenia w parametrach badań	4 451
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3 343
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 300
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2 916
Choroby układu nerwowego	3 916
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	6
Kwestie związane z produktem	70
Choroby psychiczne	832
Choroby nerek i układu moczowego	1 011
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	155
Choroby układu rozrodczego i piersi	5 670
Choroby skóry i tkanki podskórnej	16 928
Zaburzenia społeczne	74
Procedury chirurgiczne i medyczne	940
Choroby naczyniowe	3 289

7 Analiza wyników efektywności praktycznej

W poniższej tabeli zobrazowano dane dla 7 zidentyfikowanych opracowań z zakresu efektywności praktycznej, tj. zastosowania leczenia enkorafenibem (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem w analizowanym wskazaniu w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej – poza ściśle kontrolowanymi warunkami badania klinicznego. Badania opublikowane w postaci pełnej publikacji to:

- Ambrosini 2024,
- Boccaccino 2022,
- Fernandez-Montes 2024,
- Gallois 2024,
- Germani 2024,
- Vetere 2025,
- Zwart 2024.

Opisano metodykę badania, charakterystykę i liczebność populacji. Wyniki przedstawiono w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych.

Szczegółowe dane na temat zidentyfikowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 17. Charakterystyka i wyniki badań z zakresu efektywności praktycznej.

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski																																				
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny																																						
Ambrosini 2024	Badanie retrospektywne	50 pacjentów z dMMR/MSI-H z mCRC z mutacją BRAF z guzami pierwotnymi po prawej stronie, bez przerzutów do wątroby, ale z większą liczbą przerzutów do węzłów chłonnych oraz 170 pacjentów z pMMR/MSS.	Ocena wpływu znanych czynników prognostycznych na wyniki leczenia pacjentów z BRAFm dMMR/MSI-H mCRC za pomocą BRAFi+EGFRi+/-MEKi. Skuteczność oceniana była na podstawie wskaźników: OS, PFS, ORR i DCR. Bezpieczeństwo oceniano za pomocą wskaźników zdarzeń niepożądanych G3/4, wskaźnika zmniejszenia dawki, wskaźnika przerwania leczenia.	<u>Skuteczność</u> Wyniki onkologiczne dla BRAFi+EGFR+/-MEKi. <table><tr><th></th><th>BRAFm pMMR/MSS N (%)</th><th>BRAFm dMMR/MSI-H N (%)</th><th>P</th></tr><tr><td>CR^b</td><td>1 (1)</td><td>0</td><td>b.d.</td></tr><tr><td>PR^b</td><td>47 (31)</td><td>7 (18)</td><td>b.d.</td></tr><tr><td>SD^b</td><td>63 (41)</td><td>17 (42)</td><td>b.d.</td></tr><tr><td>PR^b</td><td>41 (27)</td><td>16 (40)</td><td>b.d.</td></tr><tr><td>ORR^b</td><td>48 (32)</td><td>7 (18)</td><td>0,09</td></tr><tr><td>DCR^b</td><td>111 (73)</td><td>24 (60)</td><td>0,11</td></tr><tr><td>mPFS^c miesiące (95% CI)</td><td>4,50 (3,91 - 5,75)</td><td>5,13 (3,35 - 7,63)</td><td>0,31</td></tr><tr><td>mOS^c miesiące (95% CI)</td><td>9,11 (7,82 - 11,08)</td><td>10,75 (5,26 - 16,08)</td><td>0,55</td></tr></table> BRAFm - mutacja BRAF V600E (ang. <i>BRAF mutated</i>); dMMR/MSI-H - niedobór naprawy niedopasowań i/lub niestabilność mikrosatelitarna wysoka (ang. <i>deficient mismatch repair and/or microsatellite instability high</i>); pMMR/MSS - sprawna naprawa niedopasowań i/lub stabilność mikrosatelitarna (ang. <i>proficient mismatch repair and/or microsatellite stable</i>); CR - odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>); PR - odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>); SD - choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>); PD - postępująca choroba (ang. <i>progressive disease</i>); ORR - wskaźnik odpowiedzi całkowitej (ang. <i>overall response rate</i>); DCR - wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>); mPFS - mediana czasu przeżycia bez progresji choroby (ang. <i>median progression free</i>		BRAFm pMMR/MSS N (%)	BRAFm dMMR/MSI-H N (%)	P	CR ^b	1 (1)	0	b.d.	PR ^b	47 (31)	7 (18)	b.d.	SD ^b	63 (41)	17 (42)	b.d.	PR ^b	41 (27)	16 (40)	b.d.	ORR ^b	48 (32)	7 (18)	0,09	DCR ^b	111 (73)	24 (60)	0,11	mPFS ^c miesiące (95% CI)	4,50 (3,91 - 5,75)	5,13 (3,35 - 7,63)	0,31	mOS ^c miesiące (95% CI)	9,11 (7,82 - 11,08)	10,75 (5,26 - 16,08)	0,55	U pacjentów z mCRC z mutacją BRAFm dMMR/MSI-H zaobserwowano korzyści ze stosowania BRAFi+EGFRi+/-MEKi po progresji choroby po leczeniu ICI, podobnie jak u pacjentów z mCRC pMMR/MSS. Skuteczność i bezpieczeństwo są zgodne z wynikami badania rejestracyjnego BEACON. Wyniki są również zgodne z danymi rzeczywistymi dotyczącymi stosowania enkorafenibu + cetuksymabu +/- binimetynibu u pacjentów z BRAFm mCRC, niezależnie od ich statusu MSI. W związku z tym, wyniki te mają znaczenie kliniczne i uzasadniają stosowanie BRAFi + EGFRi +/- MEKi
	BRAFm pMMR/MSS N (%)	BRAFm dMMR/MSI-H N (%)	P																																						
CR ^b	1 (1)	0	b.d.																																						
PR ^b	47 (31)	7 (18)	b.d.																																						
SD ^b	63 (41)	17 (42)	b.d.																																						
PR ^b	41 (27)	16 (40)	b.d.																																						
ORR ^b	48 (32)	7 (18)	0,09																																						
DCR ^b	111 (73)	24 (60)	0,11																																						
mPFS ^c miesiące (95% CI)	4,50 (3,91 - 5,75)	5,13 (3,35 - 7,63)	0,31																																						
mOS ^c miesiące (95% CI)	9,11 (7,82 - 11,08)	10,75 (5,26 - 16,08)	0,55																																						

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny		
				<i>survival</i>); mOS - mediana całkowitego czasu przeżycia (ang. <i>median overall survival</i>). b ORR i DCR oceniono u 152 pacjentów z pMMR i 40 pacjentów z dMMR, których można było poddać ocenie. c PFS i OS oceniono u 170 pacjentów z pMMR i 50 pacjentów z dMMR, których można było poddać ocenie. <u>Bezpieczeństwo</u> 20 (43%) pacjentów z dMMR/MSI-H i 29 (17%) pacjentów z pMMR/MSS doświadczyło zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 podczas leczenia BRAFi+EGFRi+/-MEKi (p < 0,001). U pacjentów z dMMR/MSI-H częściej występowała astenia, a także większa skłonność do nudności/wymiotów i anafilaksji wywołanej EGFRi. Wskaźnik redukcji dawki BRAFi był podobny w obu grupach, ale zaobserwowano wyższy wskaźnik przerwania stosowania BRAFi w grupie dMMR/MSI-H w porównaniu z grupą pMMR/MSS (11% w porównaniu z 3%, p = 0,03), a także wyższy wskaźnik redukcji dawki i przerwania stosowania EGFRi (13% w porównaniu z 4%, p = 0,04, i 9% w porównaniu z 2%, p = 0,06).	u pacjentów z BRAFm dMMR/MSI-H mCRC po progresji choroby podczas leczenia ICIs.
Boccaccino 2022	Badanie retrospektywne	133 pacjentów ≥18 lat z rozpoznaniem potwierdzonym histologicznie mCRC z mutacją BRAF V600E; po przejściu jednej lub więcej linii leczenia z oceną choroby zgodnie z RECIST wersja 1.1 oraz z prawidłową czynnością szpiku kostnego, nerek i wątroby. ECOG-PS wynoszący 0-1 (86%). Guz pierwotny był zlokalizowany głównie w prawej części okrężnicy (69%) i został wcześniej wycięty u 104 (78%) pacjentów.	Skuteczność oceniano na podstawie wskaźników: OS, PFS, ORR i DCR. Bezpieczeństwo oceniano na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.	<u>Skuteczność</u> 30 (23%) pacjentów osiągnęło obiektywną odpowiedź, a 61 (46%) wykazało stabilizację choroby jako najlepszą odpowiedź, przy ogólnym wskaźniku DCR wynoszącym 69%. ORR w grupie otrzymującej podwójną terapię 17%; wskaźnik DCR w grupie otrzymującej podwójną terapię = 65%. W trakcie obserwacji trwającej średnio 10,8 miesiąca odnotowano 105 (79%) przypadków progresji choroby, z czego 70 (72%) w grupie otrzymującej podwójną terapię. Mediana PFS wyniosła 4,6 miesiąca w przypadku podwójnej terapii. W trakcie obserwacji w ramach badania odnotowano aż 81 (61%) zgonów, 52 (54%) w grupie otrzymującej podwójną terapię.	Badanie potwierdza dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem przedstawione w badaniu BEACON w rzeczywistej wielośrodkowej kohorcie pacjentów z wcześniej leczonym mCRC z mutacją BRAF

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski																						
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny																								
				Mediana OS wyniosła 7,2 miesiąca dla podwójnej terapii. Wyniki ORR i PFS były podobne do wyników przedstawionych w badaniu BEACON. Bezpieczeństwo Wyniki dotyczące bezpieczeństwa były zgodne z wynikami opisanymi wcześniej w badaniu BEACON. Zdarzenia niepożądane miały głównie nasilenie stopnia 1 lub 2, a najczęstsze zdarzenia o nasileniu 3 lub 4 to biegunka, osłabienie, niedokrwistość i nudności. Około 28% pacjentów otrzymało zmodyfikowany schemat podawania cetuksymabu co dwa tygodnie z powodu pandemii COVID-19, przy czym nie stwierdzono różnic w profilu bezpieczeństwa.	V600E. Pacjenci w dobrym stanie ogólnym, którzy nie byli wcześniej intensywnie leczeni, mają większe szanse na odniesienie korzyści z leczenia enkorafenibem w połączeniu z cetuksymabem w porównaniu z chemioterapią.																						
Fernandez-Montes 2024	Badanie retrospektywne	81 pacjentów po co najmniej 5 miesiącach obserwacji przed rozpoczęciem badania, 50,6% kobiet w średnim wieku 66,1 lat. Populacja kohorty CONFIDENCE została wybrana zgodnie z kryteriami zastosowanymi w badaniu BEACON.	Skuteczność oceniano na podstawie wskaźników: CR, PR, SD, PD, OS, PFS, ORR i DCR. Bezpieczeństwo oceniano na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.	Skuteczność Odpowiedź guza i wyniki przeżycia po leczeniu EC <table><tr><th>Odpowiedź guza i wyniki przeżycia</th><th>N = 81</th></tr><tr><td colspan="2">Najlepsza odpowiedź na leczenie, n (%)</td></tr><tr><td>CR</td><td>1 (1,2)</td></tr><tr><td>PR</td><td>25 (30,9)</td></tr><tr><td>SD</td><td>27 (33,3)</td></tr><tr><td>PD</td><td>24 (29,6)</td></tr><tr><td>Nie można ocenić</td><td>4 (4,9)</td></tr><tr><td>ORR, n (%)</td><td>32,1 (22,2-43,4)</td></tr><tr><td>DCR, % (95% CI)</td><td>65,4 (54,0-75,7)</td></tr><tr><td>OS, mediana (95% CI), miesiące</td><td>12,6 (8,0-17,3)</td></tr><tr><td>PFS, mediana (95% CI), miesiące</td><td>5,0 (3,8-6,2)</td></tr></table> CR - odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>); DCR - wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>); ORR - odsetek odpowiedzi całkowitej (ang. <i>overall response rate</i>); OS - przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>); PFS - czas przeżycia bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>).	Odpowiedź guza i wyniki przeżycia	N = 81	Najlepsza odpowiedź na leczenie, n (%)		CR	1 (1,2)	PR	25 (30,9)	SD	27 (33,3)	PD	24 (29,6)	Nie można ocenić	4 (4,9)	ORR, n (%)	32,1 (22,2-43,4)	DCR, % (95% CI)	65,4 (54,0-75,7)	OS, mediana (95% CI), miesiące	12,6 (8,0-17,3)	PFS, mediana (95% CI), miesiące	5,0 (3,8-6,2)	Skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzone w badaniu BEACON zostały potwierdzone w niniejszej analizie, przy czym jeszcze lepsze wyniki zaobserwowano w przypadku podania leku przed rozpoczęciem trzeciej linii leczenia.
Odpowiedź guza i wyniki przeżycia	N = 81																										
Najlepsza odpowiedź na leczenie, n (%)																											
CR	1 (1,2)																										
PR	25 (30,9)																										
SD	27 (33,3)																										
PD	24 (29,6)																										
Nie można ocenić	4 (4,9)																										
ORR, n (%)	32,1 (22,2-43,4)																										
DCR, % (95% CI)	65,4 (54,0-75,7)																										
OS, mediana (95% CI), miesiące	12,6 (8,0-17,3)																										
PFS, mediana (95% CI), miesiące	5,0 (3,8-6,2)																										

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski																																
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny																																		
				<i>progression-free survival</i>); PR - odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>); SD - choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>); EC - enkorafenib + cetuksymab. <u>Bezpieczeństwo</u> Zdarzenia niepożądane występujące u >5% pacjentów <table><tr><th rowspan="2">AE^a</th><th colspan="2">Pacjenci z AE, n (%)</th></tr><tr><th>Wszystkie stopnie</th><th>Stopień 3-4^b</th></tr><tr><td>Jakiegokolwiek</td><td>67 (82,7)</td><td>18 (22,2)</td></tr><tr><td>Astenia</td><td>21 (25,9)</td><td>1 (1,2)</td></tr><tr><td>Wysypka/trądzikopodobne zapalenie skóry</td><td>16 (19,8)</td><td>1 (1,2)</td></tr><tr><td>Ból stawów</td><td>11 (13,6)</td><td>1 (1,2)</td></tr><tr><td>Trądzik</td><td>9 (11,1)</td><td>3 (3,7)</td></tr><tr><td>Nudności</td><td>8 (9,8)</td><td>0 (0,0)</td></tr><tr><td>Toksyczność dla skóry</td><td>6 (7,4)</td><td>0 (0,0)</td></tr><tr><td>Gorączka</td><td>5 (6,2)</td><td>0 (0,0)</td></tr><tr><td>Zapalenie płuc</td><td>2 (2,5)</td><td>2 (2,5)</td></tr></table> AEs - zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>); MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities. a Zgłoszone przy użyciu standardowego kodowania słownika MedDRA. b Nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych 5. stopnia.	AE ^a	Pacjenci z AE, n (%)		Wszystkie stopnie	Stopień 3-4 ^b	Jakiegokolwiek	67 (82,7)	18 (22,2)	Astenia	21 (25,9)	1 (1,2)	Wysypka/trądzikopodobne zapalenie skóry	16 (19,8)	1 (1,2)	Ból stawów	11 (13,6)	1 (1,2)	Trądzik	9 (11,1)	3 (3,7)	Nudności	8 (9,8)	0 (0,0)	Toksyczność dla skóry	6 (7,4)	0 (0,0)	Gorączka	5 (6,2)	0 (0,0)	Zapalenie płuc	2 (2,5)	2 (2,5)	
AE ^a	Pacjenci z AE, n (%)																																				
	Wszystkie stopnie	Stopień 3-4 ^b																																			
Jakiegokolwiek	67 (82,7)	18 (22,2)																																			
Astenia	21 (25,9)	1 (1,2)																																			
Wysypka/trądzikopodobne zapalenie skóry	16 (19,8)	1 (1,2)																																			
Ból stawów	11 (13,6)	1 (1,2)																																			
Trądzik	9 (11,1)	3 (3,7)																																			
Nudności	8 (9,8)	0 (0,0)																																			
Toksyczność dla skóry	6 (7,4)	0 (0,0)																																			
Gorączka	5 (6,2)	0 (0,0)																																			
Zapalenie płuc	2 (2,5)	2 (2,5)																																			
Gallois 2024	Badanie retrospektywne	W badaniu wzięto udział łącznie 201 pacjentów z mCRC, u których zdiagnozowano mCRC z mutacją BRAF V600E i którzy byli leczeni enkorafenibem /cetuksymabem +/- binimetynibem oraz 21 pacjentów (10,4%) leczonych potrójną terapią	Skuteczność oceniano na podstawie wskaźników: CR, PR, SD, PD, OS, PFS, DCR.	Najlepsze wskaźniki odpowiedzi i przeżywalności w przypadku stosowania enkorafenibu i cetuksymabu <table><tr><td>Najlepsze wskaźniki odpowiedzi i przeżywalności</td><td>enkorafenib + cetuksymab (n = 180), n (%)</td></tr></table>	Najlepsze wskaźniki odpowiedzi i przeżywalności	enkorafenib + cetuksymab (n = 180), n (%)	Badanie to potwierdza skuteczność i bezpieczeństwo stosowania enkorafenibu w połączeniu																														
Najlepsze wskaźniki odpowiedzi i przeżywalności	enkorafenib + cetuksymab (n = 180), n (%)																																				

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki		Wnioski																																				
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny																																							
		enkorafenibem /cetuksymabem / binimetynibem w wyspecjalizowanych i/lub akademickich ośrodkach w większości przypadków (91%). Średni wiek wynosił 62 lata (zakres 29-90 lat), 44,5% stanowili mężczyźni, a 19,9% miało trzy lub więcej miejsc przerzutów.		<table><tr><td>CR</td><td>1 (0,6)</td></tr><tr><td>PR</td><td>49 (31,4)</td></tr><tr><td>OR</td><td>50 (32,0)</td></tr><tr><td>SD</td><td>58 (37,2)</td></tr><tr><td>DC</td><td>108 (69,2)</td></tr><tr><td>PD</td><td>48 (30,8)</td></tr><tr><td>Brak oceny (n)</td><td>20</td></tr><tr><td>Brakujące (n)</td><td>4</td></tr></table> CR - odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>); PR - częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>); OR - odpowiedź obiektywna (ang. <i>objective response</i>); SD - choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>); DC - kontrola choroby (ang. <i>disease control</i>); PD - choroba postępująca (ang. <i>progressive disease</i>). Przeżywalność w całej populacji (N = 201) <table><tr><td>Linia leczenia</td><td>PFS (mediana)</td><td>OS (mediana)</td></tr><tr><td>Wszystkie linie</td><td>4,5 (3,9-5,4)</td><td>9,1 (7,8-10,8)</td></tr><tr><td>1 lub 2 linia</td><td>4,8 (3,9-5,8)</td><td>10,5 (8,7-13,4)*</td></tr><tr><td>2 linia</td><td>4,8 (3,9-5,8)</td><td>10,2 (8,6-13,2)</td></tr><tr><td>≥2 linii</td><td>4,1 (3,6-5,8)</td><td>7,6 (5,9-10,1)</td></tr></table> CI - przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>); OS - przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>). * p = 0,03 Zdarzenia niepożądane (wszystkie stopnie) <table><tr><td>AE, n (%)</td><td>enkorafenib + cetuksymab (N = 180)</td></tr><tr><td>Wszystkie AE</td><td>159 (90,9)</td></tr><tr><td>Biegunka</td><td>33 (19,9)</td></tr></table>	CR	1 (0,6)	PR	49 (31,4)	OR	50 (32,0)	SD	58 (37,2)	DC	108 (69,2)	PD	48 (30,8)	Brak oceny (n)	20	Brakujące (n)	4	Linia leczenia	PFS (mediana)	OS (mediana)	Wszystkie linie	4,5 (3,9-5,4)	9,1 (7,8-10,8)	1 lub 2 linia	4,8 (3,9-5,8)	10,5 (8,7-13,4)*	2 linia	4,8 (3,9-5,8)	10,2 (8,6-13,2)	≥2 linii	4,1 (3,6-5,8)	7,6 (5,9-10,1)	AE, n (%)	enkorafenib + cetuksymab (N = 180)	Wszystkie AE	159 (90,9)	Biegunka	33 (19,9)	z cetuksymabem obserwowane w badaniu rejestracyjnym BEACON.
CR	1 (0,6)																																									
PR	49 (31,4)																																									
OR	50 (32,0)																																									
SD	58 (37,2)																																									
DC	108 (69,2)																																									
PD	48 (30,8)																																									
Brak oceny (n)	20																																									
Brakujące (n)	4																																									
Linia leczenia	PFS (mediana)	OS (mediana)																																								
Wszystkie linie	4,5 (3,9-5,4)	9,1 (7,8-10,8)																																								
1 lub 2 linia	4,8 (3,9-5,8)	10,5 (8,7-13,4)*																																								
2 linia	4,8 (3,9-5,8)	10,2 (8,6-13,2)																																								
≥2 linii	4,1 (3,6-5,8)	7,6 (5,9-10,1)																																								
AE, n (%)	enkorafenib + cetuksymab (N = 180)																																									
Wszystkie AE	159 (90,9)																																									
Biegunka	33 (19,9)																																									

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski																																														
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny																																																
				<table><tr><td>Zaparcia</td><td>19 (11,7)</td></tr><tr><td>Nudności /wymioty</td><td>40 (24,2)</td></tr><tr><td>Zapalenie błony śluzowej</td><td>21 (12,7)</td></tr><tr><td>Trądzikopodobne zapalenie skóry/wysypka</td><td>78 (45,9)</td></tr><tr><td>Świąd</td><td>25 (15,2)</td></tr><tr><td>Suchość skóry</td><td>52 (31,9)</td></tr><tr><td>Zespół dłoniowo-podeszwowy</td><td>8 (4,9)</td></tr><tr><td>Niewyraźne widzenie</td><td>5 (3,1)</td></tr><tr><td>Obrzęk obwodowy</td><td>7 (4,3)</td></tr><tr><td>Ból stawów</td><td>42 (25)</td></tr><tr><td>Ból mięśni</td><td>29 (17,7)</td></tr><tr><td>Ból brzucha</td><td>38 (23)</td></tr><tr><td>Ból głowy</td><td>8 (5,0)</td></tr><tr><td>Niedokrwistość</td><td>46 (27,5)</td></tr><tr><td>Trombopenia</td><td>3 (1,8)</td></tr><tr><td>Neutropenia</td><td>7 (4,3)</td></tr><tr><td>Wzrost AST /ALT</td><td>20 (12,3)</td></tr><tr><td>Wzrost bilirubiny</td><td>10 (6,1)</td></tr><tr><td>Wzrost stężenia kreatyniny</td><td>4 (2,4)</td></tr><tr><td>Neutropenia gorączkowa</td><td>1 (0,6)</td></tr><tr><td>Keratoakantoma i/lub SCC</td><td>5 (2,9)</td></tr><tr><td>Rak podstawnokomórkowy</td><td>1 (0,6)</td></tr><tr><td>Znaki melanocytowe</td><td>18 (10,3)</td></tr></table>	Zaparcia	19 (11,7)	Nudności /wymioty	40 (24,2)	Zapalenie błony śluzowej	21 (12,7)	Trądzikopodobne zapalenie skóry/wysypka	78 (45,9)	Świąd	25 (15,2)	Suchość skóry	52 (31,9)	Zespół dłoniowo-podeszwowy	8 (4,9)	Niewyraźne widzenie	5 (3,1)	Obrzęk obwodowy	7 (4,3)	Ból stawów	42 (25)	Ból mięśni	29 (17,7)	Ból brzucha	38 (23)	Ból głowy	8 (5,0)	Niedokrwistość	46 (27,5)	Trombopenia	3 (1,8)	Neutropenia	7 (4,3)	Wzrost AST /ALT	20 (12,3)	Wzrost bilirubiny	10 (6,1)	Wzrost stężenia kreatyniny	4 (2,4)	Neutropenia gorączkowa	1 (0,6)	Keratoakantoma i/lub SCC	5 (2,9)	Rak podstawnokomórkowy	1 (0,6)	Znaki melanocytowe	18 (10,3)	
Zaparcia	19 (11,7)																																																		
Nudności /wymioty	40 (24,2)																																																		
Zapalenie błony śluzowej	21 (12,7)																																																		
Trądzikopodobne zapalenie skóry/wysypka	78 (45,9)																																																		
Świąd	25 (15,2)																																																		
Suchość skóry	52 (31,9)																																																		
Zespół dłoniowo-podeszwowy	8 (4,9)																																																		
Niewyraźne widzenie	5 (3,1)																																																		
Obrzęk obwodowy	7 (4,3)																																																		
Ból stawów	42 (25)																																																		
Ból mięśni	29 (17,7)																																																		
Ból brzucha	38 (23)																																																		
Ból głowy	8 (5,0)																																																		
Niedokrwistość	46 (27,5)																																																		
Trombopenia	3 (1,8)																																																		
Neutropenia	7 (4,3)																																																		
Wzrost AST /ALT	20 (12,3)																																																		
Wzrost bilirubiny	10 (6,1)																																																		
Wzrost stężenia kreatyniny	4 (2,4)																																																		
Neutropenia gorączkowa	1 (0,6)																																																		
Keratoakantoma i/lub SCC	5 (2,9)																																																		
Rak podstawnokomórkowy	1 (0,6)																																																		
Znaki melanocytowe	18 (10,3)																																																		
				ALT - transaminaza alaninowa (ang. <i>alanine transaminase</i>); AST - transaminaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate transaminase</i>); BCC - rak podstawnokomórkowy (ang. <i>basal cell carcinoma</i>); SCC - rak płaskonabłonkowy (ang. <i>squamous cell carcinoma</i>).																																															

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny		
Germani 2024	Badanie retrospektywne	179 pacjentów zostało włączonych do badania. Mediana wieku w momencie rozpoznania CRC wynosiła 64 lata, a 106 pacjentów (59%) stanowiły kobiety. Łącznie 133 (75%) pacjentów otrzymało enkorafenib w połączeniu z cetuksymabem w drugiej linii leczenia, a pozostałych 46 (25%) w trzeciej lub kolejnej linii leczenia.	Skuteczność oceniano na podstawie wskaźników: PFS, PPS.	114 (64%) pacjentów osiągnęło kontrolę choroby, w tym 34 (19%) obiektywne odpowiedzi. Mediana PFS (mPFS) 4,7 miesiąca (95% CI 4,1-5,2 miesiąca). Czas przeżycia po progresji (PPS) i odsetek pacjentów otrzymujących kolejne leczenie były wyższe, gdy leczenie enkorafenibem i cetuksymabem stosowano w drugiej linii, a nie późniejszych (PPS istotnie dłuższy, $P<0,0001$). W populacji chorych z pMMR/MSS (62 osoby), czas wolny od progresji (mPFS) oraz czas przeżycia po progresji (PPS) były dłuższe u osób otrzymujących chemioterapię skojarzoną ± anti-VEGF niż w grupie leczonej triflurydyną-tipiracylem lub regorafenibem (odpowiednio mPFS: 2,6 vs 2,0 miesiąca, mPPS: 6,5 vs 4,4 miesiąca).	Leczenie enkorafenibem z cetuksymabem powinno być wdrażane możliwie jak najwcześniej po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii u chorych z mutacją BRAF V600E w mCRC.
Vetere 2025	Badanie retrospektywne	W badaniu wzięło udział łącznie 105 pacjentów z mCRC i obecnością mutacji BRAF V600E, leczonych enkorafenibem w skojarzeniu z cetuksymabem z lub bez binimetynibu. Mediana wieku w momencie rozpoczęcia terapii celowanej wynosiła 66 lat (IQR = 57,4-74,1), 54% pacjentów stanowiły kobiety, a 91% miało wynik ECOG PS wynoszący 0 lub 1.	<u>Skuteczność</u> Głównym punktem końcowym była ocena wpływu ORR, DpR i ETS na PFS i OS. Drugorzędowymi punktami końcowymi było zbadanie wpływu ORR, DpR i ETS na indywidualnie określony czas trwania odpowiedzi (DoR) oraz scharakteryzowanie potencjalnych czynników prognostycznych pierwotnej oporności na leczenie, wielkości DpR i wskaźnika ETS. Badano również relacje między DpR a DoR.	W momencie przeprowadzania analizy (data zakończenia gromadzenia danych: 6 lutego 2023 r.) mediana czasu obserwacji wynosiła 19,3 miesiąca (IQR 12,6-28,7). Odnotowano odpowiednio 92 (88%) przypadki progresji choroby i 75 (71%) zgonów. W całej populacji mPFS i mOS wyniosły odpowiednio 5,2 (95% CI: 4,6-5,8) i 10,3 (95% CI: 7,8-11,6) miesiąca. U 76 (72%) pacjentów osiągnięto kontrolę choroby; spośród nich 25 (24%) miało obiektywną odpowiedź, a 51 (48%) stabilizację choroby. Pierwotną oporność zaobserwowano u 29 (28%) pacjentów. Wśród 76 pacjentów, u których zaobserwowano co najmniej kontrolę choroby, mediana DpR wyniosła 15% (IQR 2-37). ETS wystąpiło u 28 (37%) pacjentów, a mediana ETS wyniosła 12% (IQR 0-28). Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie ($n = 25$), mieli dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (mPFS: 7,5 miesiąca w porównaniu z 5,4 miesiąca; HR: 0,54, 95% CI: 0,33-0,88; $p = 0,02$) oraz czas przeżycia całkowitego (mOS: 13,3 miesiąca w porównaniu z 11,1 miesiąca; HR: 0,58, 95% CI: 0,33-1,04; $p = 0,08$) w porównaniu z pacjentami, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie ($n = 51$)	Głębokość odpowiedzi (DpR) wynosząca co najmniej 15% jest czynnikiem korzystnie wpływającym na PFS. Większe początkowe i maksymalne zmniejszenie masy guza jest powiązane z dłuższym przeżyciem i efektywniejszym leczeniem pacjentów z mutacją BRAFV600E mCRC.

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny		
Zwart 2024	Badanie retrospektywne	166 pacjentów z mCRC leczonych terapią skojarzoną enkorafenibem i cetuksymabem (od października 2020 do czerwca 2022). Średni wiek wynosił 64 lata, 43% stanowiły osoby płci męskiej, a 85% miało wynik w skali WHO wynoszący 0-1 na początku leczenia enkorafenibem i cetuksymabem, a 15% miało wynik ≥ 2 . Populację pacjentów w rzeczywistych warunkach podzielono na dwie podgrupy: pacjentów kwalifikujących się do badania BEACON (N = 74, 64%) oraz pacjentów niekwalifikujących się do badania BEACON (N = 41, 36%).	Porównano całkowity czas przeżycia (OS) z badaniem BEACON i przeprowadzono analizy podgrup dla pacjentów, którzy kwalifikowaliby się i nie kwalifikowaliby się do badania BEACON.	Mediana czasu obserwacji wyniosła 14,5 miesiąca. Mediana przeżycia całkowitego (OS) w kohorcie rzeczywistej klinicznej praktyki wyniosła 6,7 miesiąca (95% CI 6,0-8,3), co było istotnie krótsze niż w randomizowanym badaniu fazy III BEACON (mediana OS 9,3 miesiąca, $p=0,002$). Podgrupy pacjentów wykluczonych z BEACON (np. z przerzutami do mózgu lub bardzo złym stanem ogólnym WHO ≥ 2) miały najgorsze przeżycie: mediana OS 5,0 i 3,9 miesiąca.	Terapia enkorafenibem i cetuksymabem poprawia przeżycie w realnej praktyce, ale wartość tej korzyści jest mniejsza niż w badaniu klinicznym BEACON, głównie z powodu gorszej jakości stanu zdrowia części pacjentów rzeczywistych i obecności przeciwwskazań do leczenia.

BRAF - gen kodujący białko BRAF, będące kinazą serynowo-treoninową (ang. *B-rapidly accelerated fibrosarcoma*); MSI-H - nowotwór o wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. *microsatellite instability-high*); mCRC - przerzutowy rak jelita grubego (ang. *metastatic colorectal cancer*); DCR - wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); ORR - odsetek odpowiedzi całkowitej (ang. *overall response rate*); EGFR - receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*); MEK - kinaza białkowa aktywowana mitogenem (ang. *mitogen-activated protein kinase*); DoR - czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*); ETS - wczesne zmniejszenie guza (ang. *early tumour shrinkage*); DpR - głębokość odpowiedzi (ang. *depth of response*). dMMR - niedobór naprawy niedopasowań (ang. *deficient mismatch repair*); pMMR - sprawna naprawa niedopasowań (ang. *proficient mismatch repair*); MSS - stabilność mikrosatelitarna (ang. *microsatellite stable*); PFS - czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); VEGF - czynnik wzrostu śródbłonnki naczyniowej (ang. *vascular endothelial growth factor*); PD - postępująca choroba (ang. *progressive disease*); CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS - czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); SD - choroba stabilna (ang. *stable disease*).

8 Dyskusja i ograniczenia

8.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbix®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych, raportów HTA oraz badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register. Jakość opracowań wtórnych oceniono przy pomocy skali AMSTAR 2, badania RCT oceniano przy pomocy narzędzia Cochrane RoB 2, natomiast badania z zakresu efektywności praktycznej skalą NOS. Ocenę siły dowodów przeprowadzono zgodnie ze skalą GRADE. Przeprowadzono analizę heterogeniczności włączonych badań.

Do dnia 24-25.09.2025, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa jedno badanie dla wnioskowanej interwencji, tj. badanie BEACON (badanie, do którego zidentyfikowano 5 publikacji).

W toku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego badania, w ramach którego porównano bezpośrednio wnioskowaną interwencję z uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi. W toku przeglądu badań opublikowanych dla komparatorów zidentyfikowano jedno badanie: badanie Peeters 2015, w ramach którego oceniano schemat FOLFIRI (jeden z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy komparatorów). Powyższe badanie, przy uwzględnieniu pewnych założeń metodycznych wykorzystano na użytek porównania pośredniego.

W przypadku pozostałych technologii opcjonalnych nie zidentyfikowano żadnych badań, które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego. Dotyczy to zarówno braku badań, w których raportowano wyniki dla subpopulacji pacjentów z mutacją BRAF, jak również badań, w których liczba pacjentów z mutacją BRAF była niewystarczająca do przeprowadzenia rzetelnych analiz porównawczych.

Dodatkowo w toku przeszukiwania baz danych do dnia 24-25.09.2025 r. zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne + dodatkowo 1 przegląd zidentyfikowany na stornie agencji HTA oraz 7 badań z zakresu efektywności praktycznej. W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również wyniki z 2 baz danych (*European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports* i *VigiAccess*).

W przypadku badań RCT ocenę ryzyka popełnienia błędu systematycznego przeprowadzono wg skali RoB 2. Badanie BEACON oceniono jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego, natomiast badanie Peeters 2015 jako wysokie ryzyko. Wysokie ryzyko było związane z faktem, że w przypadku publikacji Peeters 2015 wyniki ekstrahowano jedynie dla wybranej subpopulacji (pacjenci z mutacją BRAF), a nie dla całej populacji włączonej do badania.

Opracowanie wtórne Garcia-Alfonso 2022 oceniano jako umiarkowanej jakości, natomiast opracowanie Aiman 2024, Ansab 2025 i NICE 2021 oceniano jako niskiej jakości według skali AMSTAR 2. Niska ocena wynikała z braku listy badań wykluczonych z przeglądu, braku kompleksowej strategii wyszukiwania literatury czy też braku informacji o protokole, według którego wykonano przegląd systematyczny. Dwa badania z zakresu efektywności praktycznej: Ambrosini 2024 i Boccaccino 2022 oceniono jako badania wysokiej wiarygodności według kryteriów kwestionariusza NOS. Pozostałe badania oceniono jako umiarkowanej jakości. Umiarkowana ocena wynikała z niespełnionego kryterium dotyczącego grupy kontrolnej i jego weryfikacji.

Analiza skuteczności

W zakresie dwóch punktów końcowych: PFS i OS wykonano porównanie pośrednie enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI (porównanie w oparciu o wyniki badania BEACON i wyniki badania Peeters 2015).

W badaniu BEACON (badanie zidentyfikowane dla wnioskowanej interwencji) oceniano następujące ramiona leczenia: enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI/irynotekan + cetuksymab. Natomiast w badaniu Peeters 2016 porównano: FOLFIRI + panitumumab vs FOLFIRI.

Porównanie pośrednie było możliwe do przeprowadzenia przy uwzględnieniu następujących założeń:

- **Założenie równoważności FOLFIRI i irynotekanu:** założenie poparte wynikami badań, w ramach, których bezpośrednio porównano stosowanie samego irynotekanu vs schemat FOLFIRI i wykazano, że obie porównywane grupy nie różniły się statystycznie pod względem OS ani PFS [Graeven 2007, Clarke 2011].
- **Założenie równoważności cetuksymabu i panitumumabu:** założenie poparte wnioskami raportowanymi w raporcie NICE [TA439], w ramach którego wykazano, że cetuksymab i panitumumab prawdopodobnie charakteryzują się podobną skutecznością w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego typu RAS dzikiego (RAS WT). Ponadto eksperci kliniczni konsultowani w trakcie tej oceny uznali obie terapie za jednakowo skuteczne [TA439].

W zakresie obu ocenianych punktów końcowych (OS i PFS), uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść terapii skojarzonej enkorafenib + cetuksymab względem terapii schematem FOLFIRI.

Tab. 18. Wyniki z zakresu skuteczności – porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie	
	Enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI/irynotekan + cetuksymab	FOLFIRI vs FOLFIRI + Panitumumab	HR (95% CI)	p
	HR (95% CI)	HR (95% CI)		
OS	0,61 (0,48; 0,77)	1,56 (0,78; 3,13)	0,39 (0,19; 0,81)	0,0121
PFS	0,44 (0,35; 0,55)	1,45 (0,67; 3,13)	0,30 (0,14; 0,68)	0,0036

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*).

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu Peeters 2015 nie raportowano oddzielnych danych bezpieczeństwa dla populacji pacjentów z mutacją BRAF. Autorzy przedstawili profil bezpieczeństwa jedynie dla całej populacji badania, w której pacjenci z mutacją BRAF stanowili około 11% ogółu. W związku z brakiem danych wyszczególnionych dla subpopulacji BRAF-mutant nie było możliwe przeprowadzenie rzetelnego pośredniego porównania dotyczącego bezpieczeństwa pomiędzy schematem enkorafenib + cetuksymab a FOLFIRI ani przygotowanie tabelarycznego zestawienia zdarzeń niepożądanych odnoszącego się wyłącznie do pacjentów BRAF-mutant.

W związku z powyższym, w zakresie analizy bezpieczeństwa zestawiono jedynie dane raportowane dla ramienia enkorafenib + cetuksymab z badania BEACON. Zgodnie z danymi raportowanymi w Tabernero 2021 mediana czasu ekspozycji na leczenie badanym schematem wynosiła 19 tygodni. Dane z badania BEACON wykazały, że z wyjątkiem rzadkich przypadków nefrotoksyczności, połączenie enkorafenibu z cetuksymabem jest dobrze tolerowane u większości pacjentów. Większość zdarzeń niepożądanych miała łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia, pojawiała się wcześnie i ustępowała szybko. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń nieporządných w przypadku ramienia enkorafenib + cetuksymab, należały:

- Biegunka: 38,4%;
- Nudności: 38,0%;
- Zmęczenie: 33,3%;
- Zmniejszenie apetytu: 31,0%;
- Wykwit trądzikopodobny: 30,1%.

8.2 Zidentyfikowane ograniczenia

8.2.1 Ograniczenia analizy

- Brak identyfikacji badań bezpośrednio porównujących wnioskowany schemat leczenia z technologiami opcjonalnymi zidentyfikowanymi w APD.
- W toku przeszukiwania baz danych, zidentyfikowano tylko jedno badanie, które wykorzystano na użytek porównania wnioskowanego schematu leczenia z jednym z uwzględnionych komparatorów, tj. schematem FOLFIRI (badanie Peeters 2015). Porównania pośrednie charakteryzują się niższą wiarygodnością wyników, m.in., ze względu na heterogeniczność porównywanych populacji. Analiza heterogeniczności wskazuje, że istnieją różnice kliniczne, metodologiczne i statystyczne pomiędzy badaniami BEACON a Peeters 2015, szczególnie w odniesieniu do subpopulacji pacjentów z mutacją BRAF.
 - Heterogeniczność kliniczna: różnice w linii leczenia, brak pełnych danych demograficznych dla subpopulacji BRAF-mutant w badaniu Peeters 2015.
 - Heterogeniczność metodyczna: ograniczone dane dla subpopulacji BRAF-mutant zwiększają niepewność wyników ITC.

- Heterogeniczność statystyczna: niewielka liczebność subpopulacji BRAF-mutant w Peeters 2015 ogranicza precyzję szacunków i utrudnia generalizację wyników.

Pomimo tych ograniczeń, przeprowadzone porównanie pośrednie (ITC) stanowi jedyne możliwe źródło wniosków dotyczących porównania enkorafenibu + cetuksymabu względem jednego z uwzględnionych komparatorów. Wyniki należy interpretować z ostrożnością, z uwzględnieniem opisanych źródeł heterogeniczności, jednak jest to jedyne dostępne porównanie we wnioskowanej populacji pacjentów.

- Brak możliwości wykonania porównania pośredniego z następującymi technologiami opcjonalnymi: FOLFOX, FOLFIRI + bewacyzumab, FOLFOX + bewacyzumab, FOLFIRI + aflibercept, triflurydyna + typiracyl, triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab; regorafenib i frukwintynib. W przypadku wyżej wymienionych technologii opcjonalnych nie zidentyfikowano żadnych badań, które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego. Dotyczy to zarówno braku badań, w których raportowano wyniki dla subpopulacji pacjentów z mutacją BRAF, jak również badań, w których liczba pacjentów z mutacją BRAF była niewystarczająca do przeprowadzenia rzetelnych analiz porównawczych.

8.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

- Konieczność przyjęcia pewnych założeń, w celu wykonania porównania pośredniego enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI. W badaniu BEACON (badanie zidentyfikowane dla wnioskowanej interwencji) oceniano następujące ramiona leczenia: enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI/irynotekan + cetuksymab. Natomiast w badaniu Peeters 2016 porównano: FOLFIRI + panitumumab vs FOLFIRI – brak wprost wskazanego wspólnego komparatora. Porównanie pośrednie było możliwe do przeprowadzenia przy uwzględnieniu następujących założeń:
 - **Założenie równoważności FOLFIRI i irynotekanu:** założenie poparte wynikami badań, w ramach, których bezpośrednio porównano stosowanie samego irynotekanu vs schemat FOLFIRI i wykazano, że obie porównywane grupy nie różniły się statystycznie pod względem OS ani PFS [Graeven 2007, Clarke 2011].
 - **Założenie równoważności cetuksymabu i panitumumabu:** założenie poparte wnioskami raportowanymi w raporcie NICE [TA439], w ramach którego wykazano, że cetuksymab i panitumumab prawdopodobnie charakteryzują się podobną skutecznością w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego typu RAS dzikiego (RAS WT). Ponadto eksperci kliniczni konsultowani w trakcie tej oceny uznali obie terapie za jednakowo skuteczne [TA439].
- Porównanie pośrednie wykonano jedynie w oparciu o dwa punkty końcowe PFS i OS. W badaniu Peeters 2015, dla populacji pacjentów z mutacją BRAF raportowane były tylko wyniki dla dwóch punktów końcowych, tj. OS i PFS. Należy podkreślić, że zarówno OS, jak i PFS są kluczowymi punktami końcowymi w ocenie skuteczności leczenia przerzutowego raka jelita grubego (mCRC).

- Badanie BEACON zostało specjalnie zaprojektowane i miało odpowiednią moc statystyczną do oceny różnic w skuteczności leczenia w całej populacji pacjentów z mutacją BRAF-MT, natomiast analiza wyników dla tej grupy chorych w badaniu Peeters 2015 miała charakter eksploracyjny. Badanie to nie było stratyfikowane pod kątem mutacji BRAF ani nie miało wystarczającej mocy statystycznej do wykrycia różnic w skuteczności leczenia w tej podgrupie pacjentów. Dodatkowo, populacja pacjentów z mutacją BRAF w badaniu Peeters 2015 była około 10-krotnie mniejsza (N=45) w porównaniu do badania BEACON (N=441), co czyni szacunki wyników porównawczych obciążonymi niepewnością.
- W przypadku badania Peeters 2015, wynik HR zarówno dla OS jak i PFS raportowano dla porównania FOLFIRI + Panitumumab vs FOLFIRI. W ramach niniejszej analizy, na użytek porównania pośredniego konieczne było wykorzystanie wartości HR oszacowanych dla odwrotnego porównania, tj. FOLFIRI vs FOLFIRI + Panitumumab. W związku z powyższym konieczne było samodzielne oszacowanie HR z zastosowaniem metody odwrócenia ilorazu hazardów. Odwracanie HR ($A \text{ vs } B \rightarrow B \text{ vs } A$) jest w pełni poprawne matematycznie i często używane do ujednolicania analiz. Pozwala na prezentację wyników w taki sposób, by „punktem odniesienia” był ten lek, który nas interesuje (np. interwencja zamiast komparatora).
- W badaniu Peeters 2015 nie raportowano oddzielnych danych bezpieczeństwa dla populacji pacjentów z mutacją BRAF. Autorzy przedstawili profil bezpieczeństwa jedynie dla całej populacji badania, w której pacjenci z mutacją BRAF stanowili około 11% ogółu. W związku z brakiem danych wyszczególnionych dla subpopulacji BRAF-mutant nie było możliwe przeprowadzenie rzetelnego pośredniego porównania dotyczącego bezpieczeństwa pomiędzy schematem enkorafenib + cetuksymab a FOLFIRI ani przygotowanie tabelarycznego zestawienia zdarzeń niepożądanych odnoszącego się wyłącznie do pacjentów BRAF-mutant.

8.3 Wyniki innych analiz

W toku przeszukiwania bez danych zidentyfikowano 3 opracowania wtórne. Dodatkowo w toku przeszukiwania stron agencji HTA zidentyfikowano jedno opracowanie, które spełniło kryteria włączenia do niniejszej analizy.

W opracowaniach zidentyfikowanych w trakcie przeglądu baz danych nie przedstawiono porównania wnioskowanej interwencji vs którykolwiek z komparatorów uwzględnionych w ramach niniejszej analizy. W dwóch opracowaniach omówiono jedynie bezpośrednie wyniki raportowane w badaniu BEACON. W obu pracach, podkreślono, że w przypadku enkorafenibu w połączeniu z cetuksymabem zaobserwowano istotną statystycznie i klinicznie znaczącą poprawę wskaźników ORR, PFS i OS w porównaniu z grupą otrzymującą standardowe leczenie (irynotekan/FOLFIRI w połączeniu z cetuksymabem). W jednej pracy oprócz wyników z badania BEACON uwzględniono również dane z badań RWE oraz badań I/II fazy, w ramach których oceniano połączenie enkorafenibu z cetuksymabem – dane z wszystkich uwzględnionych badań zmetaanalizowano. Wnioskiem płynącym z powyżej przeprowadzonego przeglądu było wsparcie stosowania enkorafenibu w połączeniu z cetuksymabem jako skutecznego i dobrze tolerowanego schematu leczenia u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E.

W przypadku raportu opublikowanego na stronie NICE uwzględniono porównanie wnioskowanej interwencji vs schemat FOLFIRI. Porównanie, podobnie jak w ramach niniejszej analizy przeprowadzono w oparciu o wyniki badania Peeters 2015. Wnioski z porównania opublikowanego na stronie NICE są tożsame jak te płynące z niniejszej analizy, tj. wyniki ITC sugerują, że enkorafenib z cetuksymabem wiąże się ze statystycznie istotnie niższym ryzykiem zgonu i progresji choroby w porównaniu z FOLFIRI.

Warto podkreślić, że wszystkie zidentyfikowane opracowania wtórne, prowadzą do spójnych wniosków. Zarówno analizy z literatury, jak i raport NICE, potwierdzają przewagę enkorafenibu w połączeniu z cetuksymabem nad schematami opartymi na FOLFIRI. Zgodność wniosków płynących z różnych źródeł wzmacnia wiarygodność obecnej analizy.

8.4 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących schematu enkorafenib + cetuksymab we wnioskowanej populacji pacjentów, wskazuje na bardzo niską siłę dowodów. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano tylko jedno badanie dla uwzględnionych technologii opcjonalnych, dzięki któremu można było porównać wnioskowaną interwencję tylko z jednym z uwzględnionych komparatorów.

Wyniki dla obu ocenianych punktów końcowych oparto na porównaniach pośrednich. Bardzo niska siła dowodów wynika z braku porównań *head to head*, ograniczeń w zakresie wypełnienia ryzyka błędu systematycznego (1 badanie włączone do analizy oceniono jako niosące wysokie ryzyko w zakresie wypełnienia błędu systematycznego) oraz pewnych braków precyzji (brak spełnienia kryterium OIS w badaniu Peeters 2015).

Kryterium OIS (ang. *Optimal Information Size*) – liczba pacjentów, która jest wymagana w przypadku odpowiednio zaprojektowanego badania klinicznego. OIS oszacowano przy standardowych założeniach ($\alpha = 0,05$, moc = 80%). Formuła dla wymaganej liczby zdarzeń D dla czasu-do-zdarzenia:

$$D = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{(\ln HR)^2}$$

Przyjęte wartości:

- $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ ($\alpha = 0,05$ dwustronnie)
- $Z_{1-\beta} = 0.84$ (moc 80%)
- BEACON (N=441):
 - Dla PFS wartość OIS oszacowano na około 12 zdarzeń (przy obserwowanym HR = 0,44), natomiast liczba zdarzeń w badaniu była zdecydowanie większa.
 - Dla OS OIS wynosił około 32 zdarzeń (HR = 0,61), a w badaniu również odnotowano znacznie więcej zdarzeń.

W obu przypadkach OIS został spełniony, a 95% CI nie były nadmiernie szerokie.

- Peeters 2015 (N=45):

- Dla PFS wartość OIS oszacowano na około 57 zdarzeń (przy obserwowanym HR = 1,45) – niewystarczająca liczba zdarzeń, nawet jeśli prawie wszyscy pacjenci doświadczyli zdarzenia PFS .
- Dla OS OIS wynosił około 40 zdarzeń (HR = 1,56). W analizowanej podgrupie liczba pacjentów wynosiła N = 45, co samo w sobie nie gwarantuje spełnienia OIS, ponieważ OIS odnosi się do liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów. W praktyce dla analiz czasu-do-zdarzenia zwykle występuje cenzorowanie i nie wszyscy pacjenci mają zdarzenie w czasie obserwacji → faktyczna liczba zdarzeń prawdopodobnie <45 i może być mniejsza niż 40.

W obu przypadkach uznano, że OIS nie został spełniony.

Ocenę siły dowodów zgodnie ze skalą GRADE przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 19).

Tab. 19. Ocena siły dowodów w skali GRADE.

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Interwencja, HR (95% CI)	Komparator, HR (95% CI)	Wyniki HR (95% CI)	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI, OS											
2 (RCT)	Poważne ograniczenia (-2, 1 badanie oceniono jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego, 1 badanie oceniono jako badanie niosące wysokie ryzyko)	Brak (0)	Poważne ograniczenia (-1, porównanie pośrednie)	Pewne braki precyzji (-1, brak spełnionego kryterium OIS w przypadku badania Peeters 2015)	Brak (0)	Brak (0)	0,61 (0,48; 0,77)	1,56 (0,78; 3,13)	0,39 (0,19; 0,81)	Krytyczna (9)	 (bardzo niska)
Enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI, PFS											
2 (RCT)	Poważne ograniczenia (-2, 1 badanie oceniono jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego, 1 badanie oceniono jako badanie niosące wysokie ryzyko)	Brak (0)	Poważne ograniczenia (-1, porównanie pośrednie)	Pewne braki precyzji (-1, brak spełnionego kryterium OIS w przypadku badania Peeters 2015)	Brak (0)	Brak (0)	0,44 (0,35; 0,55)	1,45 (0,67; 3,13)	0,30 (0,14; 0,68)	Krytyczna (8)	 (bardzo niska)

OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*); 95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*).

9 Wnioski

Enkorafenib + cetuksymab stanowi skuteczną i bezpieczną opcję leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym.

W zakresie uwzględnionych komparatorów, porównanie możliwe było do przeprowadzenia jedynie vs schemat FOLFIRI. W zakresie dwóch punktów końcowych uwzględnionych w ramach porównania pośredniego (PFS i OS), wykazano istotną statystycznie przewagę wnioskowanego schematu leczenia vs schemat FOLFIRI.

Analiza zdarzeń niepożądanych wykazała, że połączenie enkorafenibu z cetuksymabem jest dobrze tolerowane u większości pacjentów. Większość zdarzeń niepożądanych miała łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia, pojawiała się wcześnie i ustępowała szybko. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych w przypadku ramienia enkorafenib + cetuksymab, należały biegunka i nudności.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo schematu enkorafenib + cetuksymab zostały potwierdzone nie tylko w badaniu klinicznym BEACON, ale również w badaniach prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Dane z rejestrów i obserwacji retrospektywnych wskazują na utrzymanie korzyści w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji, a także potwierdzają możliwy do kontrolowania profil bezpieczeństwa, zgodny z wynikami badań klinicznych.

Enkorafenib jest wskazany jako pierwsza w swojej klasie doustna terapia celowana w połączeniu z cetuksymabem dla pacjentów z mCRC z mutacją BRAF V600E, po wcześniejszym leczeniu systemowym. Enkorafenib jest pierwszym i jedynym leczeniem, które wykazało statystycznie i klinicznie istotną poprawę przeżycia całkowitego (OS), całkowitej częstości odpowiedzi (ORR) oraz jakości życia (QoL), przy jednocześnie dobrze tolerowanym i możliwym do kontrolowania profilu bezpieczeństwa w tej konkretnej populacji pacjentów. Kombinacja enkorafenibu z cetuksymabem stanowi pierwszą terapię zatwierdzoną specjalnie do leczenia pacjentów z mCRC z mutacją BRAF V600E:

- Dzięki komplementarnym mechanizmom działania, kombinacja enkorafenibu z cetuksymabem wykazała spójne, statystycznie i klinicznie istotne poprawy w zakresie OS, ORR i PFS, przy możliwej do kontrolowania tolerancji i utrzymaniu jakości życia w porównaniu do chemioterapii + cetuksymabu.
- Enkorafenib w połączeniu z cetuksymabem jest pierwszą i jedyną opcją terapeutyczną wskazaną do leczenia pacjentów z mCRC z mutacją BRAF V600E, którzy przeszli wcześniejsze leczenie systemowe.

Mutacje w genie BRAF stanowią najbardziej agresywną postać przerzutowego raka jelita grubego. W porównaniu z innymi postaciami mCRC, pacjenci z mCRC z mutacją BRAF mają gorsze rokowanie, znacznie krótsze przeżycie, częstsze przerzuty do otrzewnej i odległych węzłów chłonnych, większe ryzyko nawrotu mCRC oraz pogorszoną jakość życia.

Systematyczny przegląd literatury przeprowadzony w populacji pacjentów z mCRC z mutacją BRAF w drugiej i kolejnych liniach leczenia wykazał niewiele badań raportujących wyniki

w tej grupie. We wszystkich zidentyfikowanych badaniach pacjenci z mCRC BRAF-MT stanowili niewielką, niestratyfikowaną podgrupę badanej populacji. W konsekwencji dane dotyczące OS i PFS są bardzo ograniczone. Wskazuje to, że obecne rekomendacje terapeutyczne w wytycznych oparte są na ograniczonych dowodach w leczeniu mCRC z mutacją BRAF V600E.

Korzyść z połączenia inhibitorów BRAF i EGFR potwierdzono w badaniu BEACON, pierwszym i jedynym randomizowanym badaniu fazy 3, zaprojektowanym specjalnie dla pacjentów z mCRC z mutacją BRAF V600E, którzy przeszli wcześniejsze leczenie systemowe.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Wnioskowana technologia

Identyfikacja opracowań pierwotnych, badań efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych

Tab. 20. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 25.09.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Colorectal Neoplasms [Mesh]	259 313
#2	Colorectal Neoplasm [Text Word]	1 004
#3	Neoplasm, Colorectal [Text Word]	8
#4	Neoplasms, Colorectal [Text Word]	26
#5	Colorectal Tumors [Text Word]	4 160
#6	Colorectal Tumor [Text Word]	2 730
#7	Colorectal Cancer [Text Word]	156 398
#8	Colorectal Cancers [Text Word]	11 663
#9	Cancer, Colorectal [Text Word]	1 499
#10	Cancers, Colorectal [Text Word]	145
#11	Colorectal Carcinoma [Text Word]	16 514
#12	Colorectal Carcinomas [Text Word]	4 344
#13	Carcinoma, Colorectal [Text Word]	219
#14	Carcinomas, Colorectal [Text Word]	19
#15	CRC [Text Word]	60 283
#16	mCRC [Text Word]	5 148
#17	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	316 920
#18	BRAF [Text Word]	26 395
#19	#17 AND #18	5 229
#20	enkorafenib [Supplementary Concept]	218
#21	enkorafenib [Text Word]	490
#22	#20 OR #21	490
#23	cetuximab [Supplementary Concept]	5 743
#24	cetuximab [Text Word]	9 572
#25	#23 OR #24	9 572
#26	#22 AND #25	132
#27	#19 AND #26	116

Tab. 21. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 25.09.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Colorectal Neoplasms	11 709
#2	Colorectal Neoplasm	3 463
#3	Colorectal Tumors	2 620
#4	Colorectal Tumor	6 696
#5	Colorectal Cancer	21 453
#6	Colorectal Cancers	2 388
#7	Colorectal Carcinoma	2 683
#8	Colorectal Carcinomas	238
#9	CRC	6 754
#10	mCRC	2 566
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	24 246
#12	BRAF	2 070
#13	#11 AND #12	825
#14	enkorafenib	181
#15	cetuximab	2 870
#16	#14 AND #15	71
#17	#13 AND #16	65

Tab. 22. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 25.09.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'colorectal tumor'/exp OR 'colorectal tumor'	544 836
#2	'colorectal carcinoma'/exp OR 'colorectal carcinoma'	97 121
#3	'colorectal cancer'/exp OR 'colorectal cancer'	493 453
#4	CRC	117 582
#5	mCRC	13 763
#6	'mutated metastatic colorectal cancer'	225
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	595 150
#8	BRAF	52 478
#9	#7 AND #8	12 172
#10	enkorafenib	2 458
#11	cetuximab	39 587
#12	#10 AND #11	804
#13	#9 AND #12	495

Technologie opcjonalne

Identyfikacja opracowań pierwotnych, badań efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych

Tab. 23. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 24.09.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Colorectal Neoplasms [Mesh]	259 275
#2	Colorectal Neoplasm [Text Word]	1 004
#3	Neoplasm, Colorectal [Text Word]	8
#4	Neoplasms, Colorectal [Text Word]	26
#5	Colorectal Tumors [Text Word]	4 157
#6	Colorectal Tumor [Text Word]	2 729
#7	Colorectal Cancer [Text Word]	156 347
#8	Colorectal Cancers [Text Word]	11 660
#9	Cancer, Colorectal [Text Word]	1 499
#10	Cancers, Colorectal [Text Word]	145
#11	Colorectal Carcinoma [Text Word]	16 512
#12	Colorectal Carcinomas [Text Word]	4 344
#13	Carcinoma, Colorectal [Text Word]	219
#14	Carcinomas, Colorectal [Text Word]	19
#15	CRC [Text Word]	60 252
#16	mCRC [Text Word]	5 146
#17	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	316 854
#18	BRAF [Text Word]	26 387
#19	#17 AND #18	5 228
#20	IFL protocol [Supplementary Concept]	893
#21	FOLFIRI [Text Word]	1 994
#22	#20 OR #21	2 247
#23	Folfox protocol [Supplementary Concept]	2 078
#24	FOLFOX [Text Word]	4 088
#25	#23 OR #24	4 088
#26	Trifluridine tipiracil drug combination [Supplementary Concept]	280
#27	trifluridine tipiracil [Text Word]	594
#28	TAS 102 [Text Word]	351
#29	TAS102 [Text Word]	327
#30	Lonsurf [Text Word]	42
#31	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	704

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#32	Regorafenib [Supplementary Concept]	1 040
#33	BAY 73-4506 [Text Word]	24
#34	BAY73-4506 [Text Word]	1
#35	Stivarga [Text Word]	41
#36	#32 OR #33 OR #34 OR #35	1 060
#37	HMPL-013 [Supplementary Concept]	77
#38	HMPL-013 [Text Word]	79
#39	Fruquintinib [Text Word]	222
#40	#37 OR #38 OR #39	224
#41	#22 OR #25 OR #31 OR #36 OR #40	7 170
#42	#19 AND #41	336

Tab. 24. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 24.09.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Colorectal Neoplasms	11 709
#2	Colorectal Neoplasm	3 463
#3	Colorectal Tumors	2 620
#4	Colorectal Tumor	6 696
#5	Colorectal Cancer	21 453
#6	Colorectal Cancers	2 388
#7	Colorectal Carcinoma	2 683
#8	Colorectal Carcinomas	238
#9	CRC	6 754
#10	mCRC	2 566
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	24 246
#12	BRAF	2 070
#13	#11 AND #12	825
#14	Folfiri	1 480
#15	Folfox	1 837
#16	trifluridine tipiracil	362
#17	TAS 102	256
#18	TAS102	25
#19	Lonsurf	45
#20	#16 OR #17 OR #18 OR #19	512
#21	Regorafenib	808
#22	BAY 73 4506	20
#23	BAY73 4506	5

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#24	Stivarga	44
#25	#21 OR #22 OR #23 OR #24	808
#26	HMPL-013	4
#27	Fruquintinib	128
#28	#26 OR #27	128
#29	#14 OR #15 OR #20 OR #25 OR #28	4 053
#30	#13 AND #29	343*

* w tym 2 przeglądy systematyczne oraz 1 protokół

Tab. 25. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 24.09.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'colorectal tumor'/exp OR 'colorectal tumor'	545 783
#2	'colorectal carcinoma'/exp OR 'colorectal carcinoma'	97 118
#3	'colorectal cancer'/exp OR 'colorectal cancer'	493 401
#4	CRC	117 558
#5	mCRC	13 763
#6	'mutated metastatic colorectal cancer'	225
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	595 093
#8	BRAF	52 468
#9	#7 AND #8	12 172
#10	Folfiri	5 375
#11	Folfox	8 268
#12	'tipiracil plus trifluridine'	2 058
#13	'tas 102'	1 083
#14	TAS102	944
#15	Lonsurf	177
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	2 221
#17	Regorafenib	9 423
#18	'bay 73 4506'	180
#19	'bay73 4506'	56
#20	Stivarga	391
#21	#17 OR #18 OR #19 OR #20	9 429
#22	Fruquintinib	814
#23	#10 OR #11 OR #16 OR #21 OR #22	22 391
#24	#9 AND #23	1 233

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

Badania pierwotne

Tab. 26. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.

Nazwa badania	Kod publikacji	Publikacja	Charakterystyka publikacji
Wnioskowana technologia			
BEACON	Kopetz 2019	Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, Wasan H, Ciardiello F, Loupakis F, Hong YS, Steeghs N, Guren TK, Arkenau HT, Garcia-Alfonso P, Pfeiffer P, Orlov S, Lonardi S, Elez E, Kim TW, Schellens JHM, Guo C, Krishnan A, Dekervel J, Morris V, Calvo Ferrandiz A, Tarpgaard LS, Braun M, Gollerkeri A, Keir C, Maharry K, Pickard M, Christy-Bittel J, Anderson L, Sandor V, Tabernero J. enkorafenib, Binimetynib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2019 Oct 24;381(17):1632-1643. doi: 10.1056/NEJMoa1908075. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31566309.	Badanie wielośrodkowe, randomizowane, otwarte, trójrarmienne, III fazy – główna publikacja.
	Tabernero 2021	Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, Desai J, Ciardiello F, Loupakis F, Hong YS, Steeghs N, Guren TK, Arkenau HT, Garcia-Alfonso P, Elez E, Gollerkeri A, Maharry K, Christy-Bittel J, Kopetz S. enkorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. J Clin Oncol. 2021 Feb 1;39(4):273-284. doi: 10.1200/JCO.20.02088. PMID: 33503393; PMCID: PMC8078423.	Publikacja z nowszymi wynikami.
	Tabernero 2021a	Tabernero J, Velez L, Trevino TL, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Wasan H, Desai J, Ciardiello F, Yoshino T, Gollerkeri A, Maharry K, Christy-Bittel J, Kopetz S. Management of adverse events from the treatment of enkorafenib plus cetuximab for patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: insights from the BEACON CRC study. ESMO Open. 2021 Dec;6(6):100328. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100328. Epub 2021 Dec 9. PMID: 34896698; PMCID: PMC8666642.	Publikacje w ramach, których analizowano wyniki z zakresu bezpieczeństwa.
	Taieb 2022 AE	Taieb J, Lonardi S, Desai J, Folprecht G, Gallois C, Marques EP, Khan S, Castagné C, Wasan H. Adverse Events Associated with enkorafenib Plus Cetuximab in Patients with BRAFV600E-mutant Metastatic Colorectal Cancer: An in-depth Analysis of the BEACON CRC Study. Clin Colorectal Cancer. 2023 Mar;22(1):59-66. doi: 10.1016/j.clcc.2022.12.003. Epub 2022 Dec 24. PMID: 36653241.	
	Kopetz 2022 QoL	Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, Desai J, Ciardiello F, Loupakis F, Hong YS, Steeghs N, Guren TK, Arkenau HT, Garcia-Alfonso P, Belani A, Zhang X, Tabernero J. Quality of life with enkorafenib plus cetuximab with or without binimetynib treatment in patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: patient-reported outcomes from BEACON CRC. ESMO Open. 2022 Jun;7(3):100477. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100477. Epub 2022 May 30. PMID: 35653981; PMCID: PMC9271477.	Publikacja, w ramach której analizowano wyniki z zakresu jakości życia.
Technologia opcjonalna			
Peeters 2015	Peeters 2015	Peeters M, Oliner KS, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, André T, Chan E, Lordick F, Punt CJ, Strickland AH, Wilson G, Ciuleanu TE, Roman L, Van Cutsem E, He P, Yu H, Koukakis R, Terwey JH, Jung AS, Sidhu R, Patterson SD. Analysis of KRAS/NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. Clin Cancer Res. 2015 Dec 15;21(24):5469-79. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0526. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26341920.	Badanie randomizowane, wielośrodkowe, otwarte, III fazy.

Badania efektywności praktycznej

Tab. 27. Prace włączone do przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Nazwa badania	Publikacja
Ambrosini 2024	Ambrosini M, Tougeron D, Modest D, Guimbaud R, Kopetz S, Decraecker M, Kim S, Coutzac C, Perkins G, Alouani E, Marmorino F, Pernot S, Sinicrope FA, Elez E, Parent P, Cremolini C, Pietrantonio F, Lonardi S, Gallois C, Taieb J. BRAF + EGFR +/- MEK inhibitors after immune checkpoint inhibitors in BRAF V600E mutated and deficient mismatch repair or microsatellite instability high metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer. 2024 Oct;210:114290. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114290. Epub 2024 Aug 22. PMID: 39216175.
Boccaccino 2022	Boccaccino A, Borelli B, Intini R, Antista M, Bensi M, Rossini D, Passardi A, Tamberi S, Giampieri R, Antonuzzo L, Noto L, Roviello G, Zichi C, Salati M, Puccini A, Noto C, Parisi A, Rihawi K, Persano M, Crespi V, Libertini M, Giordano M, Moretto R, Lonardi S, Cremolini C. enkorafenib plus cetuximab with or without binimetynib in patients with BRAF V600E-mutated metastatic colorectal cancer: real-life data from an Italian multicenter experience. ESMO Open. 2022 Jun;7(3):100506. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100506. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35696748; PMCID: PMC9271503.
Fernandez-Montez 2024	Fernández-Montes A, Ros J, García-Alfonso P, et al. Safety and efficacy of enkorafenib-cetuximab combination in BRAF-mutated metastatic colorectal cancer: real-world evidence from the CONFIDENCE Spanish multicenter study. ESMO Real World Data and Digital Oncology. 2024;5 doi:10.1016/j.esmorw.2024.100055
Gallois 2024	Gallois C, Bergen ES, Audlin É, Pernot S, Higué J, Trouilloud I, Touchefeu Y, Turpin A, Mazard T, Sartore-Bianchi A, Prenen H, Alberti A, Pilla L, Cuissy S, Wookey V, Perret A, Melchior C, Artru P, Dubreuil O, Drouillard A, Doat S, Lavolé J, Basile D, Perkins G, Jary M, Stintzing S, Ros J, Tougeron D, Taieb J. Efficacy and safety of the combination of enkorafenib/cetuximab with or without binimetynib in patients with BRAF V600E-mutated metastatic colorectal cancer: an AGEO real-world multicenter study. ESMO Open. 2024 Sep;9(9):103696. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103696. Epub 2024 Sep 9. PMID: 39255538; PMCID: PMC11415680.
Germani 2024	Germani MM, Vetere G, Santamaria F, Intini R, Ghelardi F, Bensi M, Boccaccino A, Minelli A, Carullo M, Ciraci P, Passardi A, Santucci S, Giampieri R, Persano M, Fenocchio E, Puccini A, Lonardi S, Pietrantonio F, Salvatore L, Cremolini C. Treatment of patients with BRAFV600E-mutated metastatic colorectal cancer after progression to enkorafenib and cetuximab: data from a real-world nationwide dataset. ESMO Open. 2024 Apr;9(4):102996. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.102996. Epub 2024 Apr 12. PMID: 38613911; PMCID: PMC11024565.
Vetere 2025	Vetere G, Germani MM, Antoniotti C, et al. Prognostic impact of depth of response and early tumour shrinkage in patients with BRAFV600E-mutated metastatic colorectal cancer treated with targeted therapy. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2025;17. doi:10.1177/17588359241299975
Zwart 2024	Zwart K, van Nassau SCW, van der Baan FH, Koopman M, Snaebjornsson P, van Gestel AJ, Vink GR, Roodhart JML. Efficacy-effectiveness analysis on survival in a population-based real-world study of BRAF-mutated metastatic colorectal cancer patients treated with enkorafenib-cetuximab. Br J Cancer. 2024 Jul;131(1):110-116. doi: 10.1038/s41416-024-02711-w. Epub 2024 May 20. PMID: 38769450; PMCID: PMC11231318.

Opracowania wtórne

Tab. 28. Prace włączone do przeglądu - opracowania wtórne.

Nazwa badania	Publikacja
Aïman 2024	Aïman W, Ali MA, Jumeana S, Asfeen U, Garcia J, Quirem M, Ahmad A, Rayad MN, Alkhalifat O, Al Omour B, Chemarathi VS, Maroules M, Guron G, Shaaban H. BRAF Inhibitors in BRAF-Mutated Colorectal Cancer: A Systematic Review. J Clin Med. 2023 Dec 25;13(1):113. doi: 10.3390/jcm13010113. PMID: 38202120; PMCID: PMC10779564.
Ansab 2025	Ansab M, Rath S, Arai E, Ishaque G, Ramzan NUH, Qasim SA, Sahin IH. Targeted doublet therapy with enkorafenib and cetuximab for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2025 Sep 19;216:104947. doi: 10.1016/j.critrevonc.2025.104947. Epub ahead of print. PMID: 40976455.
Garcia-Alfonso 2022	García-Alfonso P, Lièvre A, Loupakis F, Tadmouri A, Khan S, Barcena L, Stintzing S. Systematic review of randomised clinical trials and observational studies for patients with RAS wild-type or BRAFV600E-mutant metastatic and/or unresectable colorectal cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2022 May;173:103646. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103646. Epub 2022 Mar 25. PMID: 35344913.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Tab. 29. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Wnioskowana technologia		
Aderka 2021	Aderka D, et al. Effect of prior bevacizumab treatment in BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Overall survival with encorafenib + cetuximab ± binimetinib in BEACON CRC. Ann Oncol. 2021;32(suppl 3):S214. Abstract SO-28.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w ramach niniejszej analizy. Abstrakt konferencyjny prezentujący wyniki analizy post-hoc dotyczącej całkowitego przeżycia (OS) w podziale na wcześniejsze stosowanie bewacyzumabu.
Boku 2022	Boku S, Satake H, Ohta T, Mitani S, Kawakami K, Suzuki Y, Matsumoto T, Terazawa T, Yamazaki E, Hasegawa H, Ikoma T, Uemura M, Yamaguchi T, Naito A, Ishizuka Y, Kurokawa Y, Sakai D, Kawakami H, Shimokawa T, Tsujinaka T, Kato T, Satoh T, Kagawa Y. TRESBIEN (OGSG 2101): encorafenib, binimetinib and cetuximab for early recurrent stage II/III BRAF V600E-mutated colorectal cancer. Future Oncol. 2022 Dec;18(38):4153-4160. doi: 10.2217/fon-2022-0949. Epub 2022 Dec 8. PMID: 36475784.	Niewłaściwa populacja. Pacjenci w stadium II/III nowotworu gruczołowego jelita grubego lub odbytnicy.
Chiu 2020	Chiu CF, Yeh YM, Yeh KH, Desai J, Price TJ, Tebbutt N, Tabernero J, Velez L, Trevino TL, Grothey A, Yaeger R, Gollerkeri A, Maharry K, Kopetz S. Management of adverse events associated with encorafenib plus cetuximab in patients with BRAF V600E mutant metastatic colorectal cancer (BEACON CRC study). Ann Oncol. 2020 Dec;31(suppl 4):S242-S243.	Abstrakt konferencyjny. Brak nowszych danych do wykorzystania w analizie względem głównego badania.
Desai 2019	Jayesh Desai, Scott Kopetz, Axel Grothey, Eric Van Cutsem, Rona Yaeger, Harpreet Wasan, Takayuki Yoshino, Fortunato Ciardello, Ashwin Gollerkeri, Kati Maharry, Fotios Loupakakis, Yong Sang Hong, Neeltje Steeghs, Tormod Kyrre Guren, Hendrik-Tobias Arkenau. BEACON CRC: A randomized, 3-Arm, phase 3 study of encorafenib (ENCO) and Cetuximab (CETUX) with or without Binimetinib (BINI) versus choice of either Irinotecan or FOLFIRI plus Cetuximab in BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. DOI: 10.1111/ajco.13262	Abstrakt konferencyjny. Brak nowszych danych do wykorzystania w analizie względem głównego badania.
Desai 2021	Desai J, Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, Ciardello F, Gollerkeri A, Maharry K, Loupakakis F, Hong YS, Steeghs N, Guren TK, Arkenau HT. BEACON CRC: A randomized, 3-arm, phase 3 study of encorafenib (ENCO) and cetuximab (CETUX) with or without binimetinib (BINI) versus choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab in BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. Asia Pac J Clin Oncol. 2020;16(3):239-247.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w ramach niniejszej analizy. Abstrakt konferencyjny prezentujący wyniki analizy post-hoc dotyczącej całkowitego przeżycia (OS) w podziale na wcześniej stosowane leczenie.
Eriksen 2022	Eriksen M, Pfeiffer P, Rohrberg KS, Yde CW, Petersen LN, Poulsen LØ, Qvortrup C. A phase II study of daily encorafenib in combination with biweekly cetuximab in patients with BRAF V600E mutated metastatic colorectal cancer: the NEW BEACON study. BMC Cancer. 2022 Dec 16;22(1):1321. doi: 10.1186/s12885-022-10420-x. PMID: 36527039; PMCID: PMC9758813.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. Artykuł z opisem badania, które jest w toku.
Huijberts 2017	Huijberts S, et al. BEACON CRC (binimetinib [BINI], encorafenib [ENCO], and cetuximab [CTX] combined to treat BRAF-mutant metastatic colorectal cancer [mCRC]): A multicenter, randomized, open-label, three-arm phase III study of ENCO plus CTX plus or minus BINI vs irinotecan (IRI)/CTX or infusional 5-fluorouracil/folinic acid/IRI (FOLFIRI)/CTX with a safety lead-in of ENCO + BINI +	Abstrakt konferencyjny. Brak nowszych danych do wykorzystania w analizie względem głównego badania.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
	CTX in patients with BRAFV600E mCRC. J Clin Oncol. 2017;35(15_suppl):TPS3622. doi:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.TPS3622.	
Huijberts 2017a	Huijberts S, et al. BEACON CRC: Safety lead-in (SLI) for the combination of binimetinib (BINI), encorafenib (ENCO), and cetuximab (CTX) in patients with BRAF-V600E metastatic colorectal cancer (mCRC). Ann Oncol. 2017;28(suppl_3):v175.	Abstrakt konferencyjny. Brak nowych danych do wykorzystania w analizie względem głównego badania.
Isaac 2019	Isaac D. Combination encorafenib, cetuximab, and binimetinib improves survival in BRAF V600E-mutated metastatic colon cancer. J Clin Outcomes Manag. 2019;26(5).	Abstrakt konferencyjny. Brak nowych danych do wykorzystania w analizie względem głównego badania.
Kopetz 2019	Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, Desai J, Ciardiello F, Gollerkeri A, Maharry K, Loupakis F, Hong YS, Steeghs N, Guren TK, Arkenau HT, Garcia Alfonso P, Sandor V, Christy-Bittel J, Anderson L, Tabernero J. BEACON CRC: A randomized, 3-arm, phase 3 study of encorafenib and cetuximab with or without binimetinib vs choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab in BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2019 Jul;30(suppl_4):LBA-006. doi:10.1093/annonc/mdz183.004.	Abstrakt konferencyjny. Brak nowych danych do wykorzystania w analizie względem głównego badania.
Kopetz 2019a	Kopetz S, et al. Updated results of the BEACON CRC safety lead-in: encorafenib (ENCO) + binimetinib (BINI) + cetuximab (CETUX) for BRAFV600E-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol. 2019;37(4_suppl):688. doi:10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.688.	Abstrakt konferencyjny z aktualnymi wynikami badania wykluczonego z niniejszej analizy ze względu na niewłaściwą interwencję (badanie Van Cutsem 2019).
Kopetz 2020 QoL	Kopetz S, et al. encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Quality-of-life results from a randomized, three-arm, phase III study versus the choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). J Clin Oncol. 2020;38(4_suppl):8. doi:10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.8.	Abstrakt konferencyjny. Brak nowych danych do wykorzystania w analizie względem głównego badania.
Kopetz 2020a	Kopetz S, et al. encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E metastatic colorectal cancer: Updated survival results from a randomized, three-arm, phase III study versus choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). J Clin Oncol. 2020;38(15_suppl):4001. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4001.	Abstrakt konferencyjny. Brak nowych danych do wykorzystania w analizie względem głównego badania.
Kotani 2024	Kotani D, Takashima A, Kato T, Satoh T, Masuishi T, Komatsu Y, Shiozawa M, Esaki T, Izawa N, Takeuchi S, Bando H, Iwasa S, Hasegawa H, Yamaguchi T, Taniguchi H, Ushida Y, Oizaki T, Inoue C, Yoshino T. Safety and Efficacy of encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab for BRAFV600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Results of the Japanese Expanded Access Program. Clin Colorectal Cancer. 2024 Jun;23(2):174-182.e6. doi: 10.1016/j.clcc.2024.02.002. Epub 2024 Mar 9. PMID: 38553360.	Niewłaściwa interwencja, w badaniu oceniano terapię potrójną: encorafenib + cetuxymab + binimetynib.
Ng 2022	Ng K, et al. Evaluating age as a factor for survival and quality of life in patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer treated with encorafenib + cetuximab ± binimetinib: Subanalysis of BEACON CRC. Ann Oncol. 2022;33(suppl_4):S372-S373.	Abstrakt konferencyjny. Brak nowych danych do wykorzystania w analizie względem głównego badania.
Price 2020	Price T, Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan HS, Yoshino T, Desai J, Ciardiello F, Loupakis F, Hong YS, Steeghs N, Guren TK, Arkenau HT, Garcia-Alfonso P, Chantrell L, Tebbutt N, Strickland A, Karapetis C, Murphy F, Gollerkeri A, Maharry K, Christy-Bittel J, Tabernero J. encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E metastatic colorectal cancer: Updated survival results from a randomized, three-arm, phase III study versus choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). J Clin Oncol. 2020;38(15_suppl):4001. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4001.	Abstrakt konferencyjny. Brak nowych danych do wykorzystania w analizie względem głównego badania.
Tabernero 2019	Tabernero J, et al. encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Expanded results from a randomized, 3-arm, phase III study vs the choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). Ann Oncol. 2019;30(suppl_4):v868.	Abstrakt konferencyjny. Brak nowych danych do wykorzystania w analizie względem głównego badania.
Tabernero 2023	Tabernero J, et al. Clinical characteristics, efficacy, and safety in patients receiving second- or third-line encorafenib plus cetuximab (E+C) vs control for	Brak wyników możliwych do wykorzystania w ramach niniejszej analizy. Abstrakt

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
	metastatic colorectal cancer (mCRC): BEACON CRC post hoc analysis. Ann Oncol. 2023;34(suppl_3):S174.	konferencyjny prezentujący wyniki analizy post-hoc dotyczącej wyników z podziałem na linię leczenia (2 i 3 linia leczenia). Niniejszy wniosek dotyczy 2+ linii leczenia.
Van Cutsem 2018	Van Cutsem E, et al. BEACON CRC study safety lead-in: Assessment of the BRAF inhibitor encorafenib + MEK inhibitor binimetinib + anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab for BRAFV600E metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2018;29(suppl_8):v109.	Abstrakt konferencyjny. Brak nowszych danych do wykorzystania w analizie względem głównego badania.
Van Cutsem 2019	Van Cutsem E, Huijberts S, Grothey A, Yaeger R, Cuyle PJ, Elez E, Fakih M, Montagut C, Peeters M, Yoshino T, Wasan H, Desai J, Ciardiello F, Gollerkeri A, Christy-Bittel J, Maharry K, Sandor V, Schellens JHM, Kopetz S, Tabernero J. Binimetinib, encorafenib, and Cetuximab Triplet Therapy for Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Safety Lead-In Results From the Phase III BEACON Colorectal Cancer Study. J Clin Oncol. 2019 Jun 10;37(17):1460-1469. doi: 10.1200/JCO.18.02459. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30892987; PMCID: PMC7370699.	Niewłaściwa interwencja, w badaniu oceniano terapię potrójną: encorafenib + cetuksymab + binimetynib.
Van Cutsem 2023	Van Cutsem E, Taieb J, Yaeger R, Yoshino T, Grothey A, Maiello E, Elez E, Dekervel J, Ross P, Ruiz-Casado A, Graham J, Kato T, Ruffinelli JC, André T, Carrière Roussel E, Klauk I, Groc M, Vedovato JC, Tabernero J. ANCHOR CRC: Results From a Single-Arm, Phase II Study of encorafenib Plus Binimetinib and Cetuximab in Previously Untreated BRAFV600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2023 May 10;41(14):2628-2637. doi: 10.1200/JCO.22.01693. Epub 2023 Feb 10. PMID: 36763936; PMCID: PMC10414717.	Niewłaściwa populacja. Pacjenci w 1 linii leczenia.
Velez 2020	Velez L, Trevino TL, Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Gollerkeri A, Maharry K, Tabernero J. Management of adverse events associated with encorafenib plus cetuximab in patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer (The BEACON CRC Study). Ann Oncol. 2020;31(suppl_6):S1276. doi:10.1016/j.annonc.2020.04.036.	Abstrakt konferencyjny. Brak nowszych danych do wykorzystania w analizie względem głównego badania.
Vogel 2020	Vogel A, Hegewisch-Becker S, Prager G, Folprecht G, Stahl M, Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, Desai J, Ciardello F, Gollerkeri A, Maharry K, Loupakis F, Hong Y, Steeghs N, Guren TK, Arkenau HT, García-Alfonso P, Sandor V, Christy-Bittel J, Anderson L, Tabernero J. BEACON CRC: A randomized, phase 3 study of encorafenib (ENCO) and cetuximab (CETUX) with or without binimetinib (BINI) vs choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab in BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC). Oncol Res Treat. 2020;43(suppl_1):1-265.	Abstrakt konferencyjny. Brak nowszych danych do wykorzystania w analizie względem głównego badania.
Wang 2024	Wang X, et al. encorafenib and cetuximab versus irinotecan/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in Chinese patients with BRAF V600E mutant metastatic colorectal cancer: The NAUTICAL CRC study. J Clin Oncol. 2024;42(17_suppl):LBA3559. doi:10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA3559.	Abstrakt z opisem badania, w przypadku którego brak jest pełnej publikacji z jego wynikami. Na stronie clinicaltrials również nie raportowano żadnych wyników z tego badania.
Wasan 2019	Wasan H, Arkenau T, Braun M, Samuel L, Graham J, Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Yoshino T, Desai J, Ciardello F, Gollerkeri A, Maharry K, Sandor V, Christy-Bittel J, Anderson L, Tabernero J. BEACON: A randomized, phase 3 study of encorafenib and cetuximab ± binimetinib vs choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab in BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer patients. Br J Cancer. 2019;121(1):1-32. doi:10.1038/s41416-019-0555-x.	Abstrakt konferencyjny. Brak nowszych danych do wykorzystania w analizie względem głównego badania.
Technologia opcjonalna		
Aparicio 2019	Aparicio J, et al. Randomized phase II clinical trial to evaluate the efficacy of second-line FOLFIRI-panitumumab in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer who have received FOLFOX-panitumumab in first-line (BEYOND). Ann Oncol. 2019;30(suppl_5):iv52.	Niewłaściwa populacja. Brak wyników dla mutacji BRAF V600E.
Aparicio 2022	Aparicio J, Virgili Manrique AC, Capdevila J, Muñoz Boza F, Galván P, Richart P, Oliveres H, Páez D, Hernandez S, Vera R, Hernandez-Yagüe X, Gallego RÁ, Riesco-Martinez MC, García de Albeniz X, Maurel J. Randomized phase II trial of FOLFIRI-panitumumab compared with FOLFIRI alone in patients with RAS wild-	Niewłaściwa populacja. Brak wyników dla mutacji BRAF V600E.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
	type circulating tumor DNA metastatic colorectal cancer beyond progression to first-line FOLFOX-panitumumab: the BEYOND study (GEMCAD 17-01). Clin Transl Oncol. 2022 Nov;24(11):2155-2165. doi: 10.1007/s12094-022-02868-x. Epub 2022 Jun 27. PMID: 35761123; PMCID: PMC9522782.	
Ciardello 2016	Ciardello F, Normanno N, Martinelli E, Troiani T, Pisconti S, Cardone C, Nappi A, Bordonaro AR, Rachiglio M, Lambiase M, Latiano TP, Modoni G, Cordio S, Giuliani F, Biglietto M, Montesarchio V, Barone C, Tonini G, Cinieri S, Febbraro A, Rizzi D, De Vita F, Orditura M, Colucci G, Maiello E; CAPRI-GOIM investigators. Cetuximab continuation after first progression in metastatic colorectal cancer (CAPRI-GOIM): a randomized phase II trial of FOLFOX plus cetuximab versus FOLFOX. Ann Oncol. 2016 Jun;27(6):1055-1061. doi: 10.1093/annonc/mdw136. Epub 2016 Mar 21. PMID: 27002107.	Niewłaściwa populacja. Brak wyników dla mutacji BRAF V600E.
Folprecht 2018 (RAISE)	Folprecht G, Gökkurt E, Portnoy D, Yoshino T, Wijayawardana S, Hozak RR, Hsu Y, Nasroulah F, Tabernero J. Efficacy outcomes analyses in metastatic colorectal cancer (mCRC) by RAS/RAF mutation status and tumor location. [Abstrakt konferencyjny].	Abstrakt konferencyjny do badania RAISE wykluczonego z niniejszej analizy ze względu na brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego.
Innocenti 2020	Innocenti F, et al. Association of KRAS and BRAF mutations with progression-free survival (PFS) with second-line FOLFIRI ± regorafenib in metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol. 2020;38(3_suppl):196.	Niewłaściwa populacja. Zbyt mała liczba pacjentów z obecnością mutacji BRAF V600E, aby umożliwić porównanie pośrednie, tj. tylko 5 pacjentów miało mutację BRAF V600E.
O'Neil 2016	O'Neil B, et al. A multi-center, randomized, double-blind phase II trial of FOLFIRI + regorafenib or placebo for patients with metastatic colorectal cancer who failed one prior line of oxaliplatin-containing therapy. Ann Oncol. 2016;27(suppl_6):vi153.	Niewłaściwa populacja. Brak wyników dla mutacji BRAF V600E.
Peeters 2014	Peeters M, Price T, Cervantes A, Sobrero A, Ducreux MP, André T, Lordick F, Punt C, Koukakis R, Terwey J, Van Cutsem E. Impact of baseline covariates and prior therapy on the efficacy of second-line panitumumab (PMAB) + FOLFIRI vs FOLFIRI treatment. Ann Oncol. 2014;25(suppl_4):iv167-iv209. doi:10.1093/annonc/mdu333.50.	Abstrakt konferencyjny. Brak nowszych danych do wykorzystania w analizie względem głównego badania.
Peeters 2016	Peeters M, Siena S, Douillard JY, Rivera F, Taieb J, Koukakis R, Demonty G, Köhne CH. PD-028: Retrospective analysis of impact of Köhne prognostic category and BRAF mutation status on survival in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with second-line FOLFIRI with/without panitumumab. Ann Oncol. 2016 Jun;27(Suppl 2):ii112-3. doi: 10.1093/annonc/mdw200.28. Epub 2016 Jun 21. PMCID: PMC4984176.	Abstrakt konferencyjny. W abstrakcie raportowano dane dla tej samej daty odcięcia co w głównej publikacji Peeters 2015. W zakresie pacjentów z mutacją BRAF w abstrakcie raportowano wyniki dla mniejszej liczby osób niż w głównej publikacji. W abstrakcie podkreślono, że analiza miała charakter retrospektywny. W ramach niniejszej analizy, ze względu na wyższą wiarygodność wykorzystano dane raportowane w głównej publikacji.
Shitara 2016	Shitara K, Yonesaka K, Denda T, Yamazaki K, Moriwaki T, Tsuda M, Takano T, Okuda H, Nishina T, Sakai K, Nishio K, Tokunaga S, Yamanaka T, Boku N, Hyodo I, Muro K. Randomized study of FOLFIRI plus either panitumumab or bevacizumab for wild-type KRAS colorectal cancer-WJOG 6210G. Cancer Sci. 2016 Dec;107(12):1843-1850. doi: 10.1111/cas.13098. PMID: 27712015; PMCID: PMC5198953.	Niewłaściwa populacja. Zbyt mała liczba pacjentów z obecnością mutacji BRAF V600E, aby umożliwić porównanie pośrednie, tj. tylko 5 pacjentów w obu ramionach leczenia.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Torregrosa 2022	Torregrosa C, Pernot S, Vaflard P, Perret A, Tournigand C, Randrian V, Doat S, Neuzillet C, Moulin V, Stouvenot M, Roth G, Darbas T, Auberger B, Godet T, Jaffrelot M, Lambert A, Dubreuil O, Gluszkak C, Bernard-Tessier A, Turpin A, Palmieri LJ, Bouche O, Goujon G, Lecomte T, Sefrioui D, Locher C, Grados L, Gignoux P, Trager S, Nassif E, Saint A, Hammel P, Lecaillon C, Bureau M, Perrier M, Botsen D, Bourgeois V, Taieb J, Auclin E. FOLFIRI plus BEvacizumab or aFlibercept after FOLFOX-bevacizumab failure for Colorectal cancer (BEFLICO): An AGO multicenter study. Int J Cancer. 2022 Dec 1;151(11):1978-1988. doi: 10.1002/ijc.34166. Epub 2022 Jul 14. PMID: 35833561.	Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego, niewłaściwe ramiona leczenia.
Yoshino 2018 (RAISE)	Yoshino T, et al. Are BRAF mutated metastatic colorectal cancer (mCRC) tumors more responsive to VEGFR-2 blockage? Analysis of patient outcomes by RAS/RAF mutation status in the RAISE study—A global, randomized, double-blind, phase III study. J Clin Oncol. 2018;36(4_suppl):622. doi:10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.622.	Abstrakt konferencyjny do badania RAISE wykluczonego z niniejszej analizy ze względu na brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego.
Yoshino 2019 (RAISE)	Yoshino T, Portnoy DC, Obermannová R, Bodoky G, Prausová J, Garcia-Carbonero R, Ciuleanu T, García-Alfonso P, Cohn AL, Van Cutsem E, Yamazaki K, Lonardi S, Muro K, Kim TW, Yamaguchi K, Grothey A, O'Connor J, Taieb J, Wijayawardana SR, Hozak RR, Nasroulah F, Tabernero J. Biomarker analysis beyond angiogenesis: RAS/RAF mutation status, tumour sidedness, and second-line ramucirumab efficacy in patients with metastatic colorectal carcinoma from RAISE-a global phase III study. Ann Oncol. 2019 Jan 1;30(1):124-131. doi: 10.1093/annonc/mdy461. PMID: 30339194; PMCID: PMC6336001.	Brak możliwości wykorzystania w ramach porównania pośredniego, niewłaściwe ramiona leczenia. Ramucirumab to przeciwciało monoklonalne anty-VEGFR2. Nie można było złożyć porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa ramucirumabu i cetuksymabu (tak jak to zrobiono w przypadku cetuksymabu i panitumumabu), ze względu na fakt, że ramucirumab należy do innej klasy leków. Cetuksymab i Panitumumab należą do tej samej klasy, tj. przeciwciała monoklonalne anty-EGFR.

Badania efektywności praktycznej

Tab. 30. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Cremolini 2025	Cremolini, C. et al. Annals of Oncology, Volume 36, S23 - S24. Real-world use of encorafenib + cetuximab (EC) in patients with BRAFV600E-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC): A pooled analysis of European observational studies	Abstrakt konferencyjny. Badanie opisane w abstrakcie nie zostało opublikowane w formie pełnej publikacji.
Inagaki 2023	Inagaki C, Matoba R, Yuki S, Shiozawa M, Tsuji A, Inoue E, Muro K, Ichikawa W, Fujii M, Sunakawa Y. The BEETS (JACCRO CC-18) trial: an observational and translational study of BRAF-mutated metastatic colorectal cancer. Future Oncol. 2023 Jun;19(17):1165-1174. doi: 10.2217/fon-2023-0209. Epub 2023 Jun 13. PMID: 37458152.	Niewłaściwy typ publikacji. Protokół do badania.
Ros 2022	Javier Ros Montaña, Víctor Navarro, Raquel Comas, Ariadna Garcia, Nadia Saoudi Gonzalez, Iosune Baraibar, Francesc Salva, Ana Vivancos, Josep Tabernero, and Elena Elez. Molecular characterization and subsequent treatments after encorafenib-cetuximab +/- binimetinib in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. JCO 40, 3562-3562(2022). DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.3562	Abstrakt konferencyjny. Badanie opisane w abstrakcie nie zostało opublikowane w formie pełnej publikacji.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Snitzing 2023	Sebastian Stintzing, Eyck von der Heyde, Jan Wierecky, Dieter Buurkle, Helmut Forstbauer, Gerdt Hubner, Burkhard Schmidt, Jan Schroeder, Andrea Distelrath, Marion Flum, Frank Reichenbach, Dirk Arnold, Ralph M Fritsch, Armin Gerger, Susanna Hegewisch-Becker, Arndt Vogel, Anna Dorothea Wagner, Thomas Winder, Dieter Koeberle, Gerald W. Prager. Disease characteristics and clinical practice of BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer treatment: Baseline analysis of patients enrolled in the BERING CRC study.	Abstrakt konferencyjny. Badanie opisane w abstrakcie nie zostało opublikowane w formie pełnej publikacji.
Snitzing 2024	Sebastian Stintzing, Isabel Virchow, Harald Mueller-Huesmann, Eyck von der Heyde, Dieter Buurkle, Patrick Stuebs, Jan Wierecky, Axel Wein, Armin Gerger, Martin Köhler, Dirk Arnold, Ralph M Fritsch, Arndt Vogel, Anna Dorothea Wagner, Thomas Winder, Dieter Koeberle, Gerald W. Prager, Jens Kiro. encorafenib plus cetuximab in patients with metastatic, BRAF V600E-mutated, colorectal carcinoma: First effectiveness data of the European multi-centric, multinational, non-interventional study—BERING-CRC.	Abstrakt konferencyjny. Badanie opisane w abstrakcie nie zostało opublikowane w formie pełnej publikacji.
Snitzing 2025	Stintzing, S. et al. Annals of Oncology, Volume 36, S25. encorafenib plus cetuximab in patients with metastatic, BRAF V600E-mutated, colorectal carcinoma - Effectiveness and treatment reality of the European multi-centric, multi-national, non-interventional study: BERING CRC	Abstrakt konferencyjny. Badanie opisane w abstrakcie nie zostało opublikowane w formie pełnej publikacji.
Sunakawa 2025	Yu Sunakawa et al. encorafenib and cetuximab with/without binimetinib therapies for patients with BRAF-mutated metastatic colorectal cancer with prognostic factors: The BEETS trial (JACCRO CC-18). JCO 43, 164-164(2025).	Abstrakt konferencyjny. Badanie opisane w abstrakcie nie zostało opublikowane w formie pełnej publikacji.

Opracowania wtórne

Tab. 31. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Nazwa badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Guardascione 2025	Guardascione M, et al. Triplet therapy with BRAF inhibitor, anti-EGFR agent, and MEK inhibitor in V600E BRAF-mutant colorectal cancer: A meta-analysis. J Clin Oncol. 2025;43(16_suppl):e15558. doi:10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.e15558.	Opracowanie o nieopisaną metodycę. Abstrakt dotyczący przeglądu systematycznego.
Xue 2023	Wen-Hui Xue et. all. Efficacy and safety of third-line or later-line targeted treatment for patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. Front. Oncol., 31 May 2023 Sec. Gastrointestinal Cancers: Colorectal Cancer Volume 13 - 2023 https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1165040 .	Niewłaściwa interwencja.

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Tab. 32. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT02928224	BEACON	Enkorafenib + cetuksymab	FOLFIRI + cetuksymab lub irynotekan + cetuksymab	Tak	Tak	Zakończone
NCT00339183	Peeters 2015	FOLFIRI + panitumumab	FOLFIRI	Tak	Tak	Zakończone
NCT04673955	BERING-CRC	Enkorafenib + cetuksymab	Brak	Nie	Nie	Aktywne, rekrutujące
NCT06578559	BRICKET	Enkorafenib + cetuksymab	Brak	Nie	Nie	Aktywne, rekrutujące
NCT01719380	-	Enkorafenib + cetuksymab	Brak	Tak	Nie	Zakończone
NCT05004350	NAUTICALCRC	Enkorafenib + cetuksymab	Irynotekan + cetuksymab lub FOLFIRI + cetuksymab	Nie	Nie	Zakończone
NCT04607421	-	Enkorafenib + cetuksymab	FOLFIRI lub FOLFOX lub chemioterapia (bewacyzumab, kapecytabina, oksaliplatyna, irynotekan)	Nie	Tak	Aktywne, nierekrutujące

clinicaltrialsregister.eu

Tab. 33. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
C4221009	ARRAY-818-302: BEACON CRC	Enkorafenib + cetuksymab	FOLFIRI + cetuksymab lub irynotekan + cetuksymab	Tak	Brak	Zakończone
BRAF01	2020-003283-10	Enkorafenib + cetuksymab	Brak	Nie	Brak	Proces sądowy zakończony

Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 34. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
BEACON (dane opracowane w oparciu o informacje raportowane w protokole do badania BEACON)	- Podpisanie i opatrzenie datą formularza świadomej zgody na badanie przesiewowe. - Wiek ≥ 18 lat w momencie wyrażenia świadomej zgody. - Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak jelita grubego w stadium przerzutowym. - Obecność mutacji BRAF^{V600E} w tkance nowotworowej, stwierdzona wcześniej w badaniu lokalnym lub w laboratorium centralnym. - Możliwość dostarczenia odpowiedniej ilości reprezentatywnej próbki guza (pierwotnego lub przerzutowego, archiwalnej lub nowo pobranej) do potwierdzenia statusu mutacji BRAF i KRAS w laboratorium centralnym (minimum 15 szkiełek). - Możliwość otrzymywania cetuksymabu zgodnie z lokalnie zatwierdzoną charakterystyką produktu leczniczego w odniesieniu do statusu genu RAS. - Progresja choroby po 1 lub 2 wcześniejszych schematach leczenia w stadium przerzutowym. - Obecność choroby mierzalnej lub niemierzalnej, ale możliwej do oceny wg RECIST v1.1. - ECOG PS = 0 lub 1. - Odpowiednia funkcja szpiku kostnego w badaniu przesiewowym: - Bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/L$; - Płytki $\geq 100 \times 10^9/L$; - Hemoglobina $\geq 9,0$ g/dL. - Odpowiednia funkcja nerek: - Kreatynina w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN lub klirens kreatyniny ≥ 50 mL/min (wg wzoru Cockcrofta-Gaulta lub bezpośredniego pomiaru). - Odpowiednia funkcja wątroby: - Całkowita bilirubina $\leq 1,5 \times$ GGN i < 2 mg/dL. - ALT i/lub AST $\leq 2,5 \times$ GGN, lub $\leq 5 \times$ GGN w przypadku przerzutów do wątroby. - Odpowiednia funkcja serca: - Frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq 50\%$ (MUGA lub ECHO). - Średnia z trzech pomiarów QTcF ≤ 480 msec. - Zdolność do przyjmowania leków doustnie.	- Wcześniejsze leczenie jakimkolwiek inhibitorem RAF, inhibitorem MEK, cetuksymabem, panitumumabem lub innymi inhibitorami EGFR. - Nadwrażliwość lub wcześniejsza nietolerancja irinotekanu, sugerująca brak możliwości podawania dawki 180 mg/m² co 2 tygodnie. - Objawowe przerzuty do mózgu (pacjenci leczeni lub nieleczeni z tego powodu, którzy nie mają objawów i nie stosują steroidów ani leków przeciwpadaczkowych, mogą być włączeni. Przerzuty muszą być stabilne ≥ 4 tygodnie, potwierdzone badaniem obrazowym [MRI lub TK] bez dowodów progresji w trakcie badania przesiewowego). - Choroba opon mózgowo-rdzeniowych (<i>leptomeningeal disease</i>). - Wywiad lub aktualne cechy RVO albo czynniki ryzyka RVO (np. niekontrolowana jaskra lub nadciśnienie oczne, choroby przebiegające z nadlepkością krwi lub zespoły nadkrzepliwości). - Stosowanie leków/suplementów ziołowych lub jakichkolwiek leków czy pokarmów będących silnymi inhibitorami lub induktorami cytochromu P450 (CYP3A4/5) ≤ 1 tydzień przed rozpoczęciem leczenia badanym. - Wywiad w kierunku ostrego lub przewlekłego zapalenia trzustki. - Przewlekła choroba zapalna jelit lub choroba Leśniowskiego-Crohna wymagająca interwencji medycznej (leczenie immunomodulujące, immunosupresyjne lub operacja) ≤ 12 miesięcy przed randomizacją. - Zaburzenia funkcji sercowo-naczyniowych lub istotne choroby układu krążenia, w tym: - Zawał serca, ostre zespoły wieńcowe (niestabilna dławica, CABG - pomostowanie aortalno-wieńcowe, angioplastyka lub stentowanie) ≤ 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia. - Objawowa niewydolność serca ($\geq$ stopień 2), arytmie lub zaburzenia przewodzenia istotne klinicznie ≤ 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia (z wyjątkiem migotania przedsionków i napadowej tachykardii nadkomorowej).

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• Gotowość i zdolność do przestrzegania harmonogramu wizyt, planu leczenia, badań laboratoryjnych i innych procedur badania. • Pacjentki: po menopauzie ≥ 1 rok, po sterylizacji chirurgicznej ≥ 6 tygodni lub zobowiązane do stosowania skutecznej antykoncepcji ($\geq 99\%$ skuteczności) od badania przesiewowego do okresu obserwacji, jeśli są w wieku rozrodczym. • Pacjenci płci męskiej muszą stosować odpowiednie środki zapobiegawcze, aby nie spłodzić dziecka od badania przesiewowego do okresu obserwacji.	• Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze pomimo leczenia. • Zaburzona funkcja wątroby - klasa B lub C wg Child-Pugh. • Zaburzona funkcja przewodu pokarmowego lub choroby mogące znacząco zmieniać wchłanianie enkorafenibu lub binimetynibu (np. choroba wrzodowa, niekontrolowane wymioty, zespół złego wchłaniania, resekcja jelita cienkiego z upośledzeniem absorpcji). • Inny nowotwór współistniejący lub w wywiadzie w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem: wyleczonego raka podstawnomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry, powierzchownego raka pęcherza moczowego, śródnapłonkowej neoplazji prostaty, raka szyjki macicy in situ lub innych nienaciekających/indolentnych nowotworów (bez zgody Sponsora). • Wywiad w kierunku zdarzeń zakrzepowo-zatorowych lub naczyniowo-mózgowych ≤ 6 miesięcy przed leczeniem (TIA, udar, zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna). • Współistniejące choroby nerwowo-mięśniowe mogące powodować podwyższenie CK (np. miopatie zapalne, dystrofie mięśniowe, SLA, rdzeniowy zanik mięśni). • Leczenie którymkolwiek z poniższych: ○ Chemioterapia cykliczna w okresie krótszym niż jeden pełny cykl leczenia (np. 6 tygodni dla nitrozomocznika, mitomycyny-C) przed rozpoczęciem terapii badanej. ○ Terapia biologiczna (np. przeciwciała, z wyjątkiem bewacyzumabu lub afliberceptu), małe cząsteczki lub inne leki badane w okresie ≤ 5 półokresów eliminacji ($t_{1/2}$) lub ≤ 4 tygodnie (w zależności, co krótsze) przed rozpoczęciem terapii badanej. ○ Leczenie bewacyzumabem lub afliberceptem ≤ 3 tygodnie przed rozpoczęciem terapii badanej. ○ Radioterapia obejmująca $> 30\%$ szpiku kostnego. • Utrzymujące się działania niepożądane $\geq$ stopień 2 wg CTCAE po wcześniejszym leczeniu przeciwnowotworowym (z wyjątkiem łysienia stopień 2 lub neuropatii stopień 2). • Znana historia zakażenia HIV. • Aktywne zakażenie HBV lub HCV. • Znana historia zespołu Gilberta lub obecność genotypów: **UGT1A16/6, UGT1A128/28, UGT1A16/28. • Przeciwwskazanie do stosowania 5-FU lub kwasu foliowego (FA). • Przeciwwskazanie do stosowania cetuksymabu lub irinotekanu w planowanych dawkach.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		• Aktualne leczenie lekiem (innym niż miejscowy), który jest silnym inhibitorem CYP3A4. Pacjenci mogą być włączeni, jeśli zakończą takie leczenie lub zmienią na inny lek ≥ 3 dni przed rozpoczęciem terapii badanej. • Jednoczesne stosowanie dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>). • Inne ciężkie, ostre lub przewlekłe choroby somatyczne/psychiatryczne albo nieprawidłowości laboratoryjne, które mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu lub leczeniem, albo zaburzać interpretację wyników i które – zdaniem badacza – czynią pacjenta nieodpowiednim kandydatem do udziału w badaniu. • Cięża (potwierdzona dodatnim wynikiem testu B-hCG) lub karmienie piersią. • Wcześniejszy udział w tym badaniu klinicznym.
Peeters 2015	• Mężczyzna lub kobieta w wieku ≥ 18 lat. • Rozpoznanie przerzutowego raka jelita grubego (mCRC). • Jedyny schemat chemioterapii w przypadku mCRC, składający się z chemioterapii pierwszego rzutu opartej na 5-FU. • Postęp choroby udokumentowany radiologicznie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST) podczas leczenia lub w ciągu 6 miesięcy od podania ostatniej dawki chemioterapii pierwszego rzutu. • Co najmniej 1 mierzalna zmiana jednowymiarowo o wielkości co najmniej 20 mm zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST. • Status ECOG = 0, 1 lub 2. • Tkanka nowotworowa zatopiona w parafinie pochodząca z guza pierwotnego lub przerzutów, dostępna do analiz centralnych. • Właściwe funkcjonowanie układu krwiotwórczego, nerek i wątroby. • Negatywny wynik testu ciążowego w ciągu 72 godzin od rejestracji. • Inne kryteria określone w protokole.	• Historia lub znana obecność przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). • Historia innego nowotworu pierwotnego w ciągu 5 lat od randomizacji. • Wcześniejsza terapia irynotekaniem. • Wcześniejsza terapia przeciwciałami przeciwko receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu (EGFr) lub leczenie małocząsteczkowymi inhibitorami EGFr. • Udział pacjenta w badaniu klinicznym z zastosowaniem jakiegokolwiek środka badawczego lub terapii w okresie 30 dni przed randomizacją. • Znana alergia lub nadwrażliwość na irynotekan, 5-FU lub leukoworynę. • Historia lub dowody śródmiąższowej choroby płuc w wyjściowym badaniu tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej. • Aktywna choroba zapalna jelit lub inna choroba jelit powodująca przewlekłą biegunkę. • Pozytywne wyniki testów na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV), wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV), ostrego lub przewlekłego aktywnego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV). • Poważna operacja w ciągu 28 dni od randomizacji lub drobny zabieg chirurgiczny w ciągu 14 dni od randomizacji. • Cięża lub karmienie piersią. • Kobieta lub mężczyzna w wieku rozrodczym, którzy nie wyrażają zgody na stosowanie odpowiednich metod antykoncepcyjnych lub abstynencję seksualną w trakcie badania oraz przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku (kobiety) lub przez 1 miesiąc po podaniu ostatniej dawki badanego leku (mężczyźni). • Inne kryteria określone w protokole.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		ECOG – <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; RECIST v 1.1. – międzynarodowe kryteria służące do obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie nowotworów litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, version 1.1</i>); GGN – górna granica normy; ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; MUGA – scyntygrafia bramkowana (ang. <i>Multi Gated Acquisition</i>); ECHO – echokardiografia; QTcF – skorygowany odstęp QT według wzoru Fridericia; MRI – rezonans magnetyczny; TK – tomografia komputerowa; RVO – zakrzepica żyły siatkówki (ang. <i>Retinal Vein Occlusion</i>); CBAG – pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. <i>Coronary Artery Bypass Graft</i>); TIA – przemijający atak niedokrwienny mózgu (ang. <i>Transient Ischemic Attack</i>); CK – kinaza kreatynowa (ang. <i>Creatine Kinase</i>); SLA – rdzeniowy zanik mięśni (ang. <i>Spinal Muscular Atrophy</i>); CTCAE – Wspólne Kryteria Terminologiczne Dotyczące Działań Niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>); HBV – wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>Hepatitis B Virus</i>); HCV – wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>Hepatitis C Virus</i>); 5-FU – 5-fluorouracyl; FA – kwas folinowy (ang. <i>Folinic Acid</i>); B-hCG – beta podjednostka ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (ang. <i>beta human chorionic gonadotropin</i>).

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 35. Wyjściowe dane demograficzne.

Parametr		BEACON		Peeters 2015			
		Enco + CTX N = 220	FOLFIRI + CTX lub IRI + CTX N = 221	Dziki typ RAS		Zmutowany RAS	
				Pani + FOLFIRI N = 208	FOLFIRI N = 213	Pani + FOLFIRI N = 299	FOLFIRI N = 294
Wiek [mediana (zakres)]		61 (30-91)	60 (27-91)	60 (28-81)	60 (33-85)	61 (29-84)	64 (29-86)
Płeć: mężczyźni [n (%)]		115 (52)	94 (43)	136 (65)	140 (66)	165 (55)	177 (60)
Stopień sprawności wg ECOG* [n (%)]	0	112 (51)	108 (49)	196 (94)	198 (93)	284 (95)	275 (94)
	1	104 (47)	113 (51)				
	2	4 (2)	0 (0)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Pacjenci z mutacją BRAF V600E [n (%)]		220 (100)	221 (100)	45 (11) [‡]		b.d.	b.d.
Lokalizacja guza pierwotnego [n (%)]	Lewa strona jelita grubego, w tym odbytnica	83 (38)	68 (31)	89 (43)	65 (31)	98 (33)	108 (37)
	Prawa strona jelita grubego	110 (50)	119 (54)	119 (57)	148 (69)	201 (67)	186 (63)
	Obie strony jelita grubego lub lokalizacja nieznana	27 (12)	34 (15)				
Zaawansowanie choroby obejmujące ≥3 narządy [n (%)]		103 (47)	98 (44)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Obecność przerzutów do wątroby [n (%)]		134 (61)	128 (58)	177 (85)	183 (86)	259 (86)	244 (83)
Guz pierwotny usunięty [n (%)]	Całkowicie wycięty	123 (56)	122 (55)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Częściowo wycięty lub niewycięty	97 (44)	99 (45)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
1		146 (66)	145 (66)	208 (100)	213 (100)	299 (100)	294 (100)

Parametr		BEACON		Peeters 2015			
		Enco + CTX N = 220	FOLFIRI + CTX lub IRI + CTX N = 221	Dziki typ RAS		Zmutowany RAS	
				Pani + FOLFIRI N = 208	FOLFIRI N = 213	Pani + FOLFIRI N = 299	FOLFIRI N = 294
Liczba wcześniejszych schematów leczenia [n (%)]	2**	74 (34)	76 (34)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Wysoka niestabilność mikrosatelitarna*** [n (%)]		19 (9)	12 (5)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Poziom CEA >5 µg/litr w badaniu wyjściowym [n (%)]		153 (70)	178 (81)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Poziom białka CRP >10 mg/litr w badaniu wyjściowym [n (%)]		79 (36)	90 (41)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

Enco – enkorafenib; CTX – cetuksymab; IRI – irynotekan; FOLFIRI – kwas folinowy + fluorouracyl + irynotekan; Pani - panitumumab; CEA – antygen karcinoembrionalny (ang. *carcinoembryonic antigen*); CRP – białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein*); ECOG – skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*; b.d. - brak danych; n.d. - nie dotyczy.

* Skala ECOG mieści się w zakresie od 0 do 5, przy czym wyższe wartości wskazują na większą niepełnosprawność; ** Ta kategoria obejmuje jednego pacjenta z grupy kontrolnej, który otrzymał więcej niż dwa wcześniejsze schematy leczenia; *** Wysoka niestabilność mikrosatelitarna została określona za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR).

‡ Dane dotyczą mutacji BRAF.

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 36. Przyczyny nieukończenia badania.

Akronim badania Parametr		Liczba randomizowa-nych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnio-nych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnio-nych w analizie bezpieczeń-stwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]						
							Progre-sja choroby	Zdarze-nia niepożą-dane	Zmiana stanu pacjen-ta	Zgon	Decyzja lekarza	Wycofa-nie zgody	Inne
BEACO N	Enco + CTX	220	216	220/113* w przypadku oceny odpowiedzi na leczenie	216	138	101 (73)	11 (8)	9 (7)	5 (4)	4 (3)	3 (2)	5 (4)
	FOLFIRI + CTX lub IRI + CTX	221	193	221/107* w przypadku oceny odpowiedzi na leczenie	193	156	103 (66)	10 (6)	13 (8)	11 (7)	2 (1)	9 (6)	8 (5)
Peeters 2015	Pani+ FOLFIRI	591	588 ¹	591	587	121	b.d.	5 (4)	b.d.	b.d.	2 (2)	16 (13)	46 (38)
	FOLFIRI	595	593	595	594	105	b.d.	3 (3)	b.d.	b.d.	4 (4)	19 (18)	40 (38)

Enco – enkorafenib; CTX – cetuksymab; IRI – irynotekan; FOLFIRI – kwas folinowy + fluorouracyl + irynotekan; Pani - panitumumab; b.d. - brak danych.

* Punkty końcowe związane z czasem do wystąpienia zdarzenia były oceniane u wszystkich pacjentów, którzy przeszli randomizację (tj. w populacji ITT). Obiektywna odpowiedź na leczenie była oceniana u pierwszych 331 pacjentów, którzy przeszli randomizację (w badaniu uwzględniono 3 ramiona leczenia, oprócz grup wymienionych w tabeli powyżej uwzględniono również grupę: enkorafenib + binimetynib + cetuksymab).

¹ Obejmuje jednego uczestnika, który otrzymał wyłącznie FOLFIRI.

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 37. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Punkty końcowe uwzględnione w ramach niniejszej analizy	
Skuteczność	
PFS – przeżycie wolne od progresji	Czas od randomizacji do potwierdzenia progresji (ocenianej przez niezależny komitet do spraw radiologicznych) bądź zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
OS – przeżycie całkowite	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
Bezpieczeństwo	
Zdarzenia niepożądane	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi
Punkty końcowe nieuwzględnione w ramach niniejszej analizy	
PFS oceniane przez badacza	Brak możliwości uwzględnienia w ramach porównania pośredniego, ze względu na brak adekwatnych danych po stronie technologii opcjonalnej (w badaniu Peeters 2015 nie raportowano wyników dla tak zdefiniowanych punktów końcowych w przypadku subpopulacji pacjentów z mutacją BRAF). Część z wymienionych punktów końcowych uwzględniono w rozdziale z poszerzoną analizą skuteczności i bezpieczeństwa terapii enkorafenibem + cetuksymabem. Uwzględniono tylko wyniki dla tych punktów końcowych, które były publikowane dla najnowszej daty odcięcia, tj. dane z publikacji Tabernero 2021 oraz dane z publikacji Kopetz 2022 (w przypadku jakości życia).
Odpowiedź na leczenie	
Czas trwania odpowiedzi oceniany przez badacza i niezależny komitet badawczy	
Czas do odpowiedzi oceniany przez badacza i niezależny komitet badawczy	
Jakość życia	

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 38. Metodyka badań.

Badanie	BEACON	Peters 2015																										
Metoda badania	Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, trójramienne, fazy trzeciej	Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte, III fazy																										
Typ badania	Równoległe	Równoległe																										
Lokalizacja ośrodków	221 ośrodków w 28 krajach (Stany Zjednoczone, Argentyna, Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Kanada, Czechy, Dania, Francja, Niemcy, Węgry, Izrael, Włochy, Japonia, Korea, Meksyk, Holandia, Norwegia, Polska, Rosja, Hiszpania, Tajwan, Turcja, Ukraina, Wielka Brytania)	36 różnych krajów																										
Liczebność populacji (analiza skut. /analiza bezp.)	441 w przypadku punktów końcowych związanych z czasem do wystąpienia zdarzenia i 220 w przypadku oceny odpowiedzi na leczenie/409 w przypadku analizy bezpieczeństwa	1186/1181																										
Czas obserwacji	Mediana czasu obserwacji przeżycia wynosiła 12,8 miesiąca we wszystkich grupach leczenia (data odcięcia: 15.08.2019 – wyniki z publikacji Tabernero 2021).	Od momentu randomizacji do dnia zakończenia gromadzenia danych, tj. 30 kwietnia 2009 r. Maksymalny czas obserwacji wyniósł 33 miesiące.																										
Populacja	Dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym.	Dorośli pacjenci z wcześniej leczonym przerzutowym rakiem jelita grubego.																										
Porównywane interwencje	<table><tr><th>Ramię</th><th colspan="2">Dawkowanie</th></tr><tr><td rowspan="2">Enco + CTX (N = 220)</td><td>Enco</td><td>300 mg/dziennie</td></tr><tr><td>CTX</td><td>400 mg/m² powierzchni ciała jako dawka początkowa, następnie 250 mg/m² co tydzień</td></tr><tr><td rowspan="4">FOLFIRI + CTX lub IRI + CTX (N = 221)</td><td colspan="2">FOLFIRI + CTX</td></tr><tr><td>FOLFIRI</td><td>• FA – 180 mg/m² w dniach 1 i 15 • 5-FU – 400 mg/m² jako dawka początkowa, następnie 1200 mg/m²/dzień przez 2 dni, w dniach 1 i 15 • IRI – 180 mg/m² w dniach 1 i 15</td></tr><tr><td>CTX</td><td>400 mg/m² powierzchni ciała jako dawka początkowa, następnie 250 mg/m² co tydzień</td></tr><tr><td colspan="2">IRI + CTX</td></tr></table>	Ramię	Dawkowanie		Enco + CTX (N = 220)	Enco	300 mg/dziennie	CTX	400 mg/m ² powierzchni ciała jako dawka początkowa, następnie 250 mg/m ² co tydzień	FOLFIRI + CTX lub IRI + CTX (N = 221)	FOLFIRI + CTX		FOLFIRI	• FA – 180 mg/m ² w dniach 1 i 15 • 5-FU – 400 mg/m ² jako dawka początkowa, następnie 1200 mg/m ² /dzień przez 2 dni, w dniach 1 i 15 • IRI – 180 mg/m ² w dniach 1 i 15	CTX	400 mg/m ² powierzchni ciała jako dawka początkowa, następnie 250 mg/m ² co tydzień	IRI + CTX		<table><tr><th>Ramię</th><th colspan="2">Dawkowanie</th></tr><tr><td rowspan="2">Pani + FOLFIRI (N = 591)</td><td rowspan="2">Pani</td><td>Panitumumab w postaci infuzji dożylniej (IV) w dawce 6 mg/kg plus standardowa chemioterapia (FOLFIRI) składająca się z 5-fluorouracylu (5-FU), leukoworyny i irynotekanu. Leczenie podawano cyklicznie co dwa tygodnie.</td></tr><tr><td>FOLFIRI (N = 595)</td><td>FOLFIRI</td><td>Chemioterapię FOLFIRI rozpoczęto w pierwszym dniu każdego cyklu leczenia, stosując następujące dawki początkowe: irynotekan 180 mg/m², leukoworyna 400 mg/m² racemat (lub 200 mg/m² l-leukoworyna), 5-FU w bolusie 400 mg/m², 5-FU w infuzji 2400 mg/m². Leczenie podawano</td></tr></table>	Ramię	Dawkowanie		Pani + FOLFIRI (N = 591)	Pani	Panitumumab w postaci infuzji dożylniej (IV) w dawce 6 mg/kg plus standardowa chemioterapia (FOLFIRI) składająca się z 5-fluorouracylu (5-FU), leukoworyny i irynotekanu. Leczenie podawano cyklicznie co dwa tygodnie.	FOLFIRI (N = 595)	FOLFIRI	Chemioterapię FOLFIRI rozpoczęto w pierwszym dniu każdego cyklu leczenia, stosując następujące dawki początkowe: irynotekan 180 mg/m ² , leukoworyna 400 mg/m ² racemat (lub 200 mg/m ² l-leukoworyna), 5-FU w bolusie 400 mg/m ² , 5-FU w infuzji 2400 mg/m ² . Leczenie podawano
	Ramię	Dawkowanie																										
	Enco + CTX (N = 220)	Enco	300 mg/dziennie																									
		CTX	400 mg/m ² powierzchni ciała jako dawka początkowa, następnie 250 mg/m ² co tydzień																									
	FOLFIRI + CTX lub IRI + CTX (N = 221)	FOLFIRI + CTX																										
FOLFIRI		• FA – 180 mg/m ² w dniach 1 i 15 • 5-FU – 400 mg/m ² jako dawka początkowa, następnie 1200 mg/m ² /dzień przez 2 dni, w dniach 1 i 15 • IRI – 180 mg/m ² w dniach 1 i 15																										
CTX		400 mg/m ² powierzchni ciała jako dawka początkowa, następnie 250 mg/m ² co tydzień																										
IRI + CTX																												
Ramię	Dawkowanie																											
Pani + FOLFIRI (N = 591)	Pani	Panitumumab w postaci infuzji dożylniej (IV) w dawce 6 mg/kg plus standardowa chemioterapia (FOLFIRI) składająca się z 5-fluorouracylu (5-FU), leukoworyny i irynotekanu. Leczenie podawano cyklicznie co dwa tygodnie.																										
		FOLFIRI (N = 595)	FOLFIRI	Chemioterapię FOLFIRI rozpoczęto w pierwszym dniu każdego cyklu leczenia, stosując następujące dawki początkowe: irynotekan 180 mg/m ² , leukoworyna 400 mg/m ² racemat (lub 200 mg/m ² l-leukoworyna), 5-FU w bolusie 400 mg/m ² , 5-FU w infuzji 2400 mg/m ² . Leczenie podawano																								

		IRI	180 mg/m ² w dniach 1 i 15			cyklicznie co dwa tygodnie.
		CTX	400 mg/m ² powierzchni ciała jako dawka początkowa, następnie 250 mg/m ² co tydzień			
	Enco + Bini + CTX (N = 224) – ramię nieuwzględnione w ramach niniejszej analizy	Enco	300 mg dziennie			
		Bini	45 mg 2x dziennie			
		CTX	400 mg/m ² powierzchni ciała jako dawka początkowa, następnie 250 mg/m ² co tydzień			
Szczegółowy protokół leczenia	Tak			Tak		
Metody statystyczne	Tak			Tak		
Uzasadnienie liczebności próby	Tak			Tak		
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Array BioPharma.			Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Agmen.		
Analiza ITT	Tak			Tak		
Hipoteza	Superiority			Superiority		

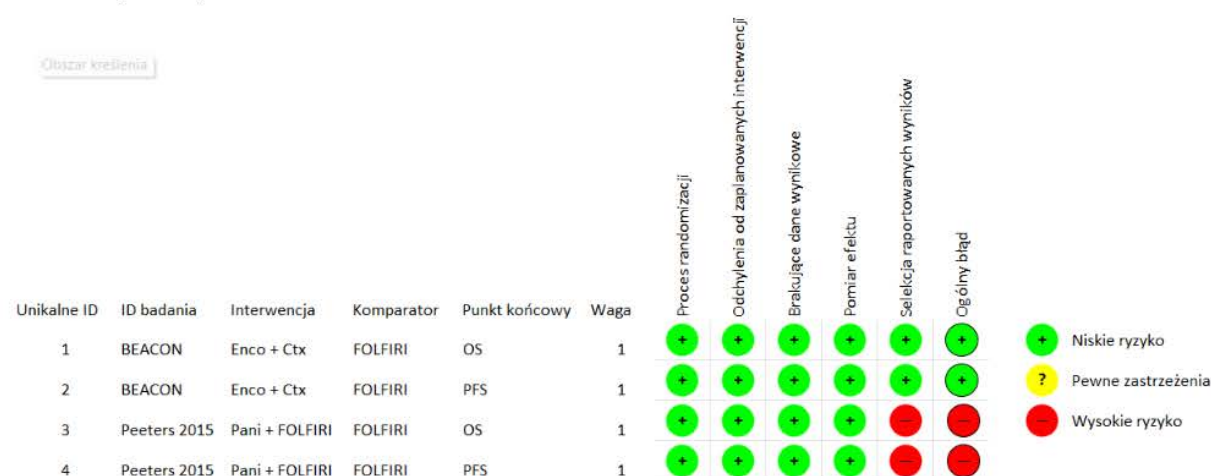
Enco – enkorafenib; CTX – cetuksymab; IRI – irynotekan; FOLFIRI – kwas folinowy + fluorouracyl + irynotekan; Bini – binimetynib; 5-FU – 5-fluorouracyl; FA – kwas folinowy (ang. *Folinic Acid*); ITT - populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*).

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

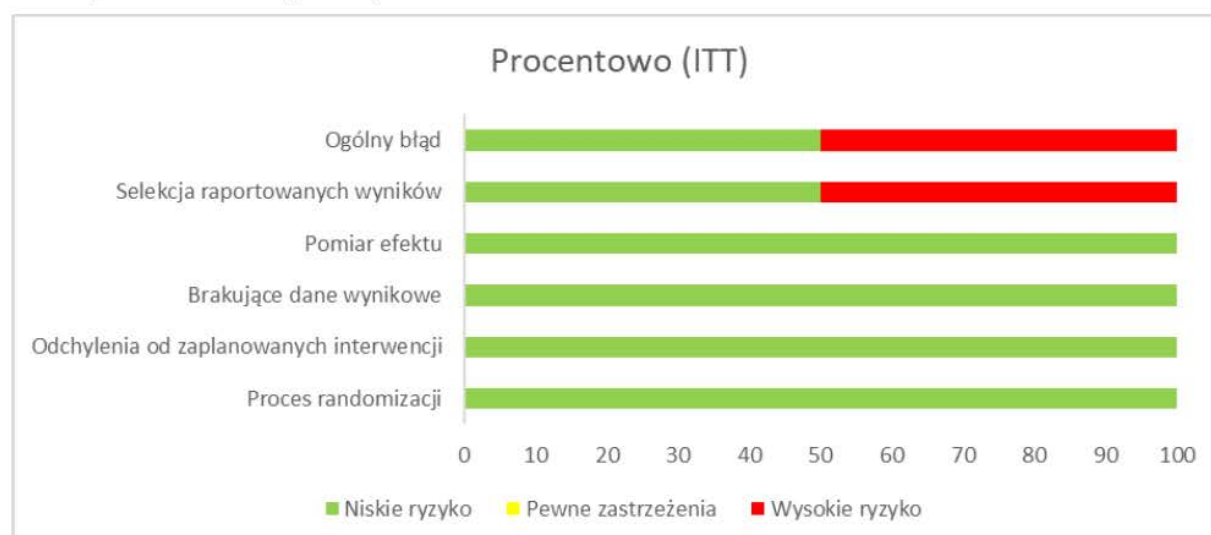
Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań przedstawiono w rozdziale 3.5. W tabeli poniżej podsumowano szczegółowe wyniki z zakresu przeprowadzonej oceny.

Poniżej na Rys. 13 i Rys. 14 przedstawiono w sposób graficzny ocenę badań wygenerowaną w narzędziu do oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z kryteriami RoB 2 - w rozbiciu na poszczególne domeny oraz sumarycznie.

Rys. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – punkty końcowe w badaniach RCT.



Rys. 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo – punkty końcowe w badaniach RCT.



Tab. 39. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego.

Badanie, porównanie	Proces randomizacji	Odchylenie od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd
BEACON	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Badanie randomizowane. Randomizacja była prowadzona centralnie z wykorzystaniem technologii <i>Interactive Response Technology</i> (IRT), która zapewniała ukrycie przydziału do interwencji do momentu rejestracji pacjenta. Randomizacja była także stratyfikowana według kluczowych czynników, takich jak czynnik sprawności pacjenta (ECOG 0 vs 1) oraz region geograficzny, aby zapewnić równowagę cech klinicznych między grupami.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Badanie otwarte, zarówno pacjenci jak i badacze nie byli zaślepieni, przy czym brak zaślepienia nie wpływa na oceniany punkt końcowy. Pacjenci randomizowani do obu grup otrzymali prawidłowe interwencje. Odchylenia od zaplanowanych interwencji miały miejsce, ale nie były one na tyle znaczne, by poważnie naruszyć zgodność z protokołem czy wiarygodność wyników badania BEACON. Główne przyczyny odstępstw to przerwanie leczenia z powodu progresji choroby, działań niepożądanych lub decyzji klinicznych (np. konieczność zmiany dawki lub odstawienia leku)	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Wyniki oceniane w populacji <i>intention to treat</i> , która zgodnie z opisem obejmowała osoby, które otrzymały co najmniej jedną dawkę dowolnego badanego leku i mieli co najmniej jedną ocenę bezpieczeństwa po leczeniu.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt nie były zaślepienie na oceniane interwencje, przy czym brak zaślepienia nie wpływa na oceniany punkt końcowy.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Do badania dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy, w których z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy - dane opisane w publikacji Kopetz 2019.	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: W przypadku wszystkich domen uzyskano ocenę: niskie ryzyko.
Peeters 2015	Ocena: Niskie ryzyko	Ocena: Niskie ryzyko	Ocena: Niskie ryzyko Wyjaśnienie: Wyniki oceniane w populacji ITT.	Ocena: Niskie ryzyko	Ocena: Wysokie ryzyko	Ocena: Wysokie ryzyko Wyjaśnienie: W przypadku jednej z domen uzyskano ocenę: wysokie ryzyko.

Badanie, porównanie	Proces randomizacji	Odchylenie od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane wynikowe	Pomiar efektu	Selekcja raportowanych wyników	Ogólny błąd
	Wyjaśnienie: Badanie randomizowane. Randomizacja była wieloośrodkowa i prowadzona centralnie, co zapewniało równomierne rozłożenie cech pacjentów w obu grupach. Przypisanie leczenia było dokonywane po zweryfikowaniu spełnienia kryteriów kwalifikacji i uzyskaniu zgody pacjenta. Losowość była zachowana, zatem przypisanie do grup leczenia nie mogło być przewidziane lub zmienione przez badaczy.	Wyjaśnienie: Badanie otwarte, zarówno pacjenci jak i badacze nie byli zaślepieni, przy czym brak zaślepienia nie wpływa na oceniany punkt końcowy. Pacjenci randomizowani do obu grup otrzymali prawidłowe interwencje. Odchylenia od zaplanowanych interwencji występowały, ale były typowe i zgodne z protokołem.		Wyjaśnienie: Zastosowano prawidłowe metody pomiaru efektu, takie same w przypadku obu ocenianych interwencji. Osoby oceniające analizowany punkt nie były zaślepione na oceniane interwencje, przy czym brak zaślepienia nie wpływa na oceniany punkt końcowy.	Wyjaśnienie: Do badania dysponowano szczegółowym protokołem badania oraz statystycznym planem analizy. Jednak głównym ograniczeniem tego badania był charakter eksploracyjny analizy RAS (nieokreślony w pierwotnym protokole badania). Istnieje zatem wysokie ryzyko ze względu na możliwą selekcję wyników dla pacjentów z mutacją BRAF.	

Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2

Tab. 40. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Garcia-Alfonso 2022	Aiman 2024	NICE 2021	Ansab 2025
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).	Tak	Tak	Tak	Tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: • plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyżeń od protokołu.	Częściowo tak	Tak	Nie	Tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących: • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.	Tak	Tak	Nie	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Garcia-Alfonso 2022	Aiman 2024	NICE 2021	Ansab 2025
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni: - przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), - przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - uzasadnić ograniczenia (np. język). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również: - przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, - przeszukać rejestry badań, - skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, - w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, - przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania.	Tak	Częściowo tak	Tak	Tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: - co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub - dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.	Tak	Tak	Nie	Tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: - co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrakowania z włączonych badań lub - dwóch badaczy ekstrakowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrakowana przez jednego badacza.	Tak	Tak	Nie	Tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.	Częściowo tak	Nie	Nie	Nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	Częściowo tak	Tak	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Garcia-Alfonso 2022	Aiman 2024	NICE 2021	Ansab 2025
Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: • populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także: • szczegółowo opisać populacje, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), • opisać warunki badania, • zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).				
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: • nieukrytej alokacji oraz • braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: • sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: • czynników zakłócających oraz • błędu selekcji. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.	Tak	Tak	Tak	Tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.	Nie	Nie	Nie	Nie

Ocena jakości badań wtórnych	Garcia-Alfonso 2022	Aiman 2024	NICE 2021	Ansab 2025
Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.				
11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, • osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak
12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędów, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędów na sumaryczne oszacowanie wyniku.	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Garcia-Alfonso 2022	Aiman 2024	NICE 2021	Ansab 2025
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: - wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub - jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.	Tak	Tak	Tak	Tak
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak”: - nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach lub - jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.	Tak	Tak	Tak	Tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: - nie zgłosili żadnego konfliktu interesów lub - autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.	Tak	Tak	Tak	Tak
Interpretacja wyniku:	Umiarkowana	Niska	Niska	Niska

Ocena jakości badań wtórnych	Garcia-Alfonso 2022	Aiman 2024	NICE 2021	Ansab 2025
Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu. Krytyczne domeny AMSTAR 2: • Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) • Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) • Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7) • Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9) • Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) • Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) • Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15) Ocena ogólna przeglądu: • Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań. • Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. • Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu. • Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i niezapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. * Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.				

Aneks 12. Ocena jakości badań efektywności praktycznej

Zgodnie w wytycznymi AOTMiT 2016 ocenę wiarygodności badań efektywności praktycznej należy ocenić za pomocą kwestionariusza Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Ocena badań efektywności praktycznej w przypadku Ambrosini 2024 i Boccaccino 2022 wskazuje na ich wysoką wiarygodność według kryteriów dla badań nierandomizowanych. Pozostałe badania poddane ocenie można uznać za umiarkowanie wiarygodne. Ocena ta wynika z niespełnionego kryterium dotyczącego grupy kontrolnej i jego weryfikacji.

Tab. 41. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań bez randomizacji oraz efektywności praktycznej.

Kategoria pytania		Oceniane badanie						
		Ambrosini 2024	Boccaccino 2022	Fernandez-Montes 2024	Gallois 2024	Germani 2024	Vetere 2025	Zwart 2024
Dobór pacjentów	Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	*	*	*	*	*	*	*
	Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik	*	*					
	W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	*	*	*	*	*	*	*
	Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	*	*	*	*	*	*	*
Czynniki zakłócające	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	*	**					
Ocena efektów zdrowotnych	Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	*	*	*	*	*	*	*
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	*	*	*	*	*	*	*
	Czy badany stan kliniczny oceniono u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	*	*	*	*	*	*	*
Suma		8	9	6	6	6	6	6

Legenda: Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części „Dobór pacjentów” oraz „Ocena efektów zdrowotnych”. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części „Czynniki zakłócające”.

Wysoka jakość badania jest oznaczana gwiazdką dla każdego z pytań, z wyjątkiem pytań o czynniki zakłócające, za które można maksymalnie przyznać 2 gwiazdki. Brak gwiazdki oznacza niską jakość badania.

Aneks 13. Zestawienie danych wykorzystanych w celu przeprowadzenia porównań pośrednich

Badanie Peeters 2015 – OS

Tab. 42. Przeżycie całkowite – FOLFIRI + Panitumumab vs FOLFIRI.

Badanie	Interwencja		Komparator		Różnica efektu	
	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	HR (95% CI)	P
FOLFIRI + Panitumumab vs FOLFIRI						
Peeters 2015	22	5,7 miesiące	23	4,7 miesiące	0,64 (0,32; 1,28)	0,20

95% CI - 95% przedział ufności (ang. 95% *confidence interval*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); b.d. - brak danych.

Badanie Peeters 2015 – PFS

Tab. 43. Przeżycie wolne od progresji – FOLFIRI + Panitumumab vs FOLFIRI.

Badanie	Interwencja		Komparator		Różnica efektu	
	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	N	Mediana (95% CI) [miesiące]	HR (95% CI)	P
FOLFIRI + Panitumumab vs FOLFIRI						
Peeters 2015	22	2,5 miesiące	23	1,8 miesiące	0,69 (0,32; 1,49)	0,34

95% CI - 95% przedział ufności (ang. 95% *confidence interval*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); b.d. - brak danych.

Metoda odwracania HR przy zmianie ramienia referencyjnego

Aby uzyskać iloraz hazardów (HR) dla odwrotnego porównania (tj. zamienić porównanie „A vs B” na „B vs A”), stosuje się odwrotność punktowego oszacowania HR (1/HR). Dla poprawnego przeliczenia przedziału ufności (95% CI) zalecane jest operowanie na skali logarytmicznej – ze względu na symetrię błędu standardowego $\log(HR)$. Procedura jest następująca:

1. Należy przekształcić punktowe oszacowanie HR na skalę logarytmiczną:

$$l = \ln(HR)$$
2. Wyliczyć błąd standardowy (SE) estymatora l z podanych granic 95% przedziału ufności:

$$SE(l) = \frac{\ln(UL) - \ln(LL)}{2,196}$$

Gdzie: UL – górna granica 95% CI HR; LL – dolna granica 95% CI HR

3. Odwrócić porównanie na skali logarytmicznej przez zmianę znaku:

$$l_{inv} = -l$$

Błąd standardowy pozostaje ten sam:

$$SE(l_{inv}) = SE(l)$$

4. Wyliczyć 95% CI na skali logarytmicznej:

$$l_{inv} \pm 1,96 * SE(l)$$

5. Przekształcić z powrotem na skalę HR przez eksponentację:

$$HR_{inv} = \exp(l_{inv})$$

$$CI_{inv} = \exp(l_{inv} \pm 1,96 * SE(l))$$

W tabeli poniżej podsumowano poszczególne kroki w celu oszacowania odwróconego HR z badania Peeters 2015.

Tab. 44. Odwrócony HR – dane z badania Peeters 2015.

Krok	Działanie	Wynik – OS	Wynik – PFS
1	HR raportowane w publikacji (FOLFIRI + panitumumab vs FOLFIRI)	0,64 (0,32; 1,28)	0,69 (0,32; 1,49)
2	Transformacja HR do skali logarytmicznej	$\log(HR) = \ln(0,64) = -0,446$	$\log(HR) = \ln(0,69) = -0,371$
3	Transformacja granic CI do log-skali	$\ln(0,32) = -1,139$; $\ln(1,28) = 0,246$	$\ln(0,32) = -1,139$; $\ln(1,49) = 0,399$
4	Obliczenie błędu standardowego (SE) z CI	$SE = (0,246 - (-1,139)) / (2 \times 1,96) = (1,385) / 3,92 = 0,354$	$SE = (\text{górna} - \text{dolna granica}) / (2 \times 1,96) = (0,399 - (-1,139)) / 3,92 = 0,392$
5	Odwrócenie porównania (FOLFIRI vs FOLFIRI + panitumumab) - zmiana znaku	$\log(HR) = +0,446$; $SE = 0,354$	$\log(HR) = +0,371$; $SE = 0,393$
6	Transformacja z powrotem do HR	$HR = \exp(0,446) = 1,56$	$HR = \exp(0,371) = 1,45$
7	Wyznaczenie 95% CI	Dolna granica = $\exp(0,446 - 1,96 \times 0,354) = \exp(-0,247) = 0,78$ Górna granica = $\exp(0,446 + 1,96 \times 0,354) = \exp(1,139) = 3,13$	Dolna granica = $\exp(0,371 - 1,96 \times 0,392) = \exp(-0,398) = 0,67$ Górna granica = $\exp(0,371 + 1,96 \times 0,392) = \exp(1,140) = 3,13$
8	Ostateczny wynik (FOLFIRI vs FOLFIRI + panitumumab)	1,56 (0,78; 3,13)	1,45 (0,67; 3,13)

Aneks 14. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 45. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 46. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEM lub 95%CI	
				I	K	I	K	I	K

I – Interwencja, K – Komparator, SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

Aneks 15. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (*European Medicines Agency, EMA*),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration, FDA*),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (*Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA*),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (*Therapeutic Goods Administration, TGA*).

Data ostatniego wyszukiwania: 25.09.2025 r.

EMA

Nie zidentyfikowano żadnych komunikatów.

URPL

Nie zidentyfikowano żadnych komunikatów.

FDA

Zidentyfikowano dwa komunikaty.

[dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>]

Na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków zidentyfikowano informacje na temat zmian w zakresie bezpieczeństwa enkorafenibu datowane na styczeń - marzec 2023. Dotyczą one ewentualnego występowania reakcji nadwrażliwości na światło.

[dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>]

Na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków zidentyfikowano informacje na temat zmian w zakresie bezpieczeństwa enkorafenibu datowane na październik - grudzień 2023. Dotyczą one możliwego występowania limfhistiocytozy hemofagocytarnej.

Lareb

[dostęp: [https://www.lareb.nl/databank-zoeken?formGroup=&atc=L01EC03&lang=nl&drug=BRAFTOVI+%28 ENKORAFENIB%29](https://www.lareb.nl/databank-zoeken?formGroup=&atc=L01EC03&lang=nl&drug=BRAFTOVI+%28%20ENKORAFENIB%29)]

Układ oddechowy i klatka piersiowa: 1

Naczynia krwionośne: 1

Serce: 1

Skóra i tkanka podskórna: 2

Układ odpornościowy: 1

Układ pokarmowy: 2

Mięśnie, stawy i tkanka łączna: 2

Miejsce zastosowania i organizm ogólnie: 2

MHRA

Nie zidentyfikowano żadnych komunikatów.

TGA

Zidentyfikowano trzy komunikaty.

[dostęp: <https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/product-information-safety-updates-november-2022>]

Na stronie australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA) zidentyfikowano informacje na temat zmian w zakresie bezpieczeństwa enkorafenibu datowane na listopad 2022. Dotyczą one jednoczesnego podawania enkorafenibu z substratami OATP1B1, OATP1B3 lub BCRP.

[dostęp <https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/product-information-safety-updates-january-2024>]

Na stronie australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA) zidentyfikowano informacje na temat zmian w zakresie bezpieczeństwa enkorafenibu datowane na styczeń 2024. Dotyczą one równoczesnego podawania z substratami sondy CYP.

[dostęp: <https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/product-information-safety-updates-october-2024>]

Na stronie australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA) zidentyfikowano informacje na temat zmian w zakresie bezpieczeństwa enkorafenibu datowane na październik 2024. Dotyczą one możliwego występowania zespołu rozpadu guza.

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne – interwencja) –diagram PRISMA [PRISMA 2020].....	19
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne – technologie opcjonalne) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].	21
Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) –diagram PRISMA [PRISMA 2020].	23
Rys. 4. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [PRISMA 2020].	25
Rys. 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB 2) w badaniach RCT.....	37
Rys. 6. Schemat przeprowadzonego porównania pośredniego vs FOLFIRI.	44
Rys. 7. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu do wystąpienia zdarzeń niepożądanych: (A) dla zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia u pacjentów, którzy doświadczyli AE; (B) dla zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i 4 u pacjentów, którzy doświadczyli AE stopnia ≥ 3	51
Rys. 8. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu ustępowania zdarzeń niepożądanych.	52
Rys. 9. Wyniki w czasie dla ogólnego stanu zdrowia według skali EORTC.	55
Rys. 10. Mediana czasu do definitywnego pogorszenia w skali EORTC.	55
Rys. 11. Wyniki w czasie dla ogólnego stanu zdrowia według skali FACT-C.	56
Rys. 12. Mediana czasu do definitywnego pogorszenia w skali FACT-C.....	57
Rys. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane – punkty końcowe w badaniach RCT.	105
Rys. 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo – punkty końcowe w badaniach RCT.	105

Spis tabel

Tab. 1. Wyniki z zakresu skuteczności – porównanie pośrednie.	9
Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	11
Tab. 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.	13
Tab. 4. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.	14
Tab. 5. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.	15
Tab. 6. Opracowania wtórne.	26
Tab. 7. Opracowania wtórne.	32
Tab. 8. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy.	33
Tab. 9. Przeżycie całkowite – enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI.	45
Tab. 10. Przeżycie wolne od progresji – enkorafenib + cetuksymab vs FOLFIRI.	45
Tab. 11. Analiza bezpieczeństwa – dane raportowane dla ramienia enkorafenib + cetuksymab w badaniu BEACON w publikacji Tabernero 2021.	48
Tab. 12. Dodatkowe wyniki raportowane dla ramienia enkorafenibu + cetuksymabu w badaniu BEACON.	53
Tab. 13. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych dla leku Braftovi® (dane na dzień 26.09.2025) [<i>adrreports.eu</i>].	57
Tab. 14. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych dla leku Erbitux® (dane na dzień 26.09.2025) [<i>adrreports.eu</i>].	58
Tab. 15. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych dla leku Braftovi® (dane na dzień 26.09.2025) [<i>vigiaccess.org</i>].	60
Tab. 16. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych dla leku Erbitux® (dane na dzień 26.09.2025) [<i>vigiaccess.org</i>].	61
Tab. 17. Charakterystyka i wyniki badań z zakresu efektywności praktycznej.	63
Tab. 18. Wyniki z zakresu skuteczności – porównanie pośrednie.	72
Tab. 19. Ocena siły dowodów w skali GRADE.	78
Tab. 20. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 25.09.2025 r.	81
Tab. 21. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 25.09.2025 r.	82
Tab. 22. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 25.09.2025 r.	82
Tab. 23. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 24.09.2025 r.	83
Tab. 24. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 24.09.2025 r.	84
Tab. 25. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 24.09.2025 r.	85
Tab. 26. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.	86

Tab. 27. Prace włączone do przeglądu - badania efektywności praktycznej.....	87
Tab. 28. Prace włączone do przeglądu - opracowania wtórne.	87
Tab. 29. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.	88
Tab. 30. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.....	92
Tab. 31. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.....	93
Tab. 32. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.	94
Tab. 33. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.....	94
Tab. 34. Kryteria włączenia i wykluczenia.	95
Tab. 35. Wyjściowe dane demograficzne.....	99
Tab. 36. Przyczyny nieukończenia badania.	101
Tab. 37. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.....	102
Tab. 38. Metodyka badań.	103
Tab. 39. Szczegółowe wyniki z zakresu oceny ryzyka błędu systematycznego.....	106
Tab. 40. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	108
Tab. 41. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań bez randomizacji oraz efektywności praktycznej.....	115
Tab. 42. Przeżycie całkowite – FOLFIRI + Panitumumab vs FOLFIRI.	116
Tab. 43. Przeżycie wolne od progresji – FOLFIRI + Panitumumab vs FOLFIRI.....	116
Tab. 44. Odwrócony HR – dane z badania Peeters 2015.	117
Tab. 45. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.	118
Tab. 46. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.	118

Bibliografia

- Ambrosini 2024** Ambrosini M, Tougeron D, Modest D, Guimbaud R, Kopetz S, Decraecker M, Kim S, Coutzac C, Perkins G, Alouani E, Marmorino F, Pernot S, Sinicrope FA, Elez E, Parent P, Cremolini C, Pietrantonio F, Lonardi S, Gallois C, Taieb J. BRAF + EGFR +/- MEK inhibitors after immune checkpoint inhibitors in BRAF V600E mutated and deficient mismatch repair or microsatellite instability high metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2024 Oct;210:114290. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114290. Epub 2024 Aug 22. PMID: 39216175.
- Aiman 2024** Aiman W, Ali MA, Jumean S, Asfeen U, Garcia J, Quirem M, Ahmad A, Rayad MN, Alkhlaifat O, Al Omour B, Chemarathi VS, Maroules M, Guron G, Shaaban H. BRAF Inhibitors in BRAF-Mutated Colorectal Cancer: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2023 Dec 25;13(1):113. doi: 10.3390/jcm13010113. PMID: 38202120; PMCID: PMC10779564.
- Ansab 2025** Ansab M, Rath S, Araib E, Ishaque G, Ramzan NUH, Qasim SA, Sahin IH. Targeted doublet therapy with encorafenib and cetuximab for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2025 Sep 19;216:104947. doi: 10.1016/j.critrevonc.2025.104947. Epub ahead of print. PMID: 40976455.
- Garcia-Alfonso 2022** García-Alfonso P, Lièvre A, Loupakis F, Tadmouri A, Khan S, Barcena L, Stintzing S. Systematic review of randomised clinical trials and observational studies for patients with RAS wild-type or BRAFV600E-mutant metastatic and/or unresectable colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022 May;173:103646. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103646. Epub 2022 Mar 25. PMID: 35344913.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016.
- Boccaccino 2022** Boccaccino A, Borelli B, Intini R, Antista M, Bensi M, Rossini D, Passardi A, Tamberi S, Giampieri R, Antonuzzo L, Noto L, Roviello G, Zichi C, Salati M, Puccini A, Noto C, Parisi A, Rihawi K, Persano M, Crespi V, Libertini M, Giordano M, Moretto R, Lonardi S, Cremolini C. encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib in patients with BRAF V600E-mutated metastatic colorectal cancer: real-life data from an Italian multicenter experience. *ESMO Open*. 2022 Jun;7(3):100506. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100506. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35696748; PMCID: PMC9271503.
- Clarke 2011** Clarke SJ, Yip S, Brown C, van Hazel GA, Ransom DT, Goldstein D, et al. Single agent irinotecan or FOLFIRI as second-line chemotherapy for advanced colorectal cancer; results of a randomised phase II study (DaVINCI) and meta-analysis [corrected]. *Eur J Cancer*. 2011;47(12):1826-36.
- Cochrane Collaboration** https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-10?utm_source=chatgpt.com#section-10-10-2, dostęp online: 2025.09.24.
- 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
- Fernández-Montes 2024** Fernández-Montes A, Ros J, García-Alfonso P, et al. Safety and efficacy of encorafenib-cetuximab combination in BRAF-mutated metastatic colorectal cancer: real-world evidence from the CONFIDENCE Spanish multicenter study. *ESMO Real World Data and Digital Oncology*. 2024;5 doi:10.1016/j.esmorw.2024.100055
- Gallois 2024** Gallois C, Bergen ES, Auclin É, Pernot S, Higué J, Trouilloud I, Touchefeu Y, Turpin A, Mazard T, Sartore-Bianchi A, Prenen H, Alberti A, Pilla L, Cuissy S, Wookey V, Perret A, Melchior C, Artru P, Dubreuil O, Drouillard A, Doat S, Lavolé J, Basile D, Perkins G, Jary M, Stintzing S, Ros J, Tougeron D, Taieb J. Efficacy and safety of the

- combination of encorafenib/cetuximab with or without binimetinib in patients with BRAF V600E-mutated metastatic colorectal cancer: an AGEO real-world multicenter study. *ESMO Open*. 2024 Sep;9(9):103696. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103696. Epub 2024 Sep 9. PMID: 39255538; PMCID: PMC11415680.
- Germani 2024** Germani MM, Vetere G, Santamaria F, Intini R, Ghelardi F, Bensi M, Boccaccino A, Minelli A, Carullo M, Ciraci P, Passardi A, Santucci S, Giampieri R, Persano M, Fenocchio E, Puccini A, Lonardi S, Pietrantonio F, Salvatore L, Cremolini C. Treatment of patients with BRAFV600E-mutated metastatic colorectal cancer after progression to encorafenib and cetuximab: data from a real-world nationwide dataset. *ESMO Open*. 2024 Apr;9(4):102996. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.102996. Epub 2024 Apr 12. PMID: 38613911; PMCID: PMC11024565.
- Graeven 2007** Graeven U, Arnold D, Reinacher-Schick A, Heuer T, Nusch A, Porschen R, et al. A randomised phase II study of irinotecan in combination with 5-FU/FA compared with irinotecan alone as second-line treatment of patients with metastatic colorectal carcinoma. *Onkologie*. 2007;30(4):169-74.
- Guardascione 2025** Guardascione M, et al. Triplet therapy with BRAF inhibitor, anti-EGFR agent, and MEK inhibitor in V600E BRAF-mutant colorectal cancer: A meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2025;43(16_suppl):e15558. doi:10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.e15558.
- Kopetz 2019** Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, Wasan H, Ciardiello F, Loupakis F, Hong YS, Steeghs N, Guren TK, Arkenau HT, Garcia-Alfonso P, Pfeiffer P, Orlov S, Lonardi S, Elez E, Kim TW, Schellens JHM, Guo C, Krishnan A, Dekervel J, Morris V, Calvo Ferrandiz A, Tarpgaard LS, Braun M, Gollerkeri A, Keir C, Maharry K, Pickard M, Christy-Bittel J, Anderson L, Sandor V, Tabernero J. encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Oct 24;381(17):1632-1643. doi: 10.1056/NEJMoa1908075. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31566309.
- Kopetz 2022 QoL** Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, Desai J, Ciardiello F, Loupakis F, Hong YS, Steeghs N, Guren TK, Arkenau HT, Garcia-Alfonso P, Belani A, Zhang X, Tabernero J. Quality of life with encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib treatment in patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: patient-reported outcomes from BEACON CRC. *ESMO Open*. 2022 Jun;7(3):100477. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100477. Epub 2022 May 30. PMID: 35653981; PMCID: PMC9271477.
- NICE 2021** <https://www.nice.org.uk/guidance/ta668>, dostęp online: 2025.09.25.
- Peeters 2015** Peeters M, Oliner KS, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, André T, Chan E, Lordick F, Punt CJ, Strickland AH, Wilson G, Ciuleanu TE, Roman L, Van Cutsem E, He P, Yu H, Koukakis R, Terwey JH, Jung AS, Sidhu R, Patterson SD. Analysis of KRAS/NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res*. 2015 Dec 15;21(24):5469-79. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0526. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26341920.
- PRISMA 2020** PRISMA 2020. <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram> [Dostęp: 12.09.2025]
- TA439** NICE. Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer. 2017. Technology appraisal guidance [TA439]. <https://www.nice.org.uk/Guidance/ta439>, dostęp online: 2025.09.23.
- Tabernero 2021** Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, Desai J, Ciardiello F, Loupakis F, Hong YS, Steeghs N, Guren TK, Arkenau HT, Garcia-Alfonso P, Elez E, Gollerkeri A, Maharry K, Christy-Bittel J, Kopetz S. encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol*. 2021 Feb 1;39(4):273-284. doi: 10.1200/JCO.20.02088. PMID: 33503393; PMCID: PMC8078423.

- Tabernero 2021a** Tabernero J, Velez L, Trevino TL, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Wasan H, Desai J, Ciardiello F, Yoshino T, Gollerkeri A, Maharry K, Christy-Bittel J, Kopetz S. Management of adverse events from the treatment of encorafenib plus cetuximab for patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: insights from the BEACON CRC study. *ESMO Open*. 2021 Dec;6(6):100328. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100328. Epub 2021 Dec 9. PMID: 34896698; PMCID: PMC8666642.
- Taieb 2022 AE** Taieb J, Lonardi S, Desai J, Folprecht G, Gallois C, Marques EP, Khan S, Castagné C, Wasan H. Adverse Events Associated with encorafenib Plus Cetuximab in Patients with BRAFV600E-mutant Metastatic Colorectal Cancer: An in-depth Analysis of the BEACON CRC Study. *Clin Colorectal Cancer*. 2023 Mar;22(1):59-66. doi: 10.1016/j.clcc.2022.12.003. Epub 2022 Dec 24. PMID: 36653241.
- Vetere 2025** Vetere G, Germani MM, Antoniotti C, et al. Prognostic impact of depth of response and early tumour shrinkage in patients with BRAFV600E-mutated metastatic colorectal cancer treated with targeted therapy. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2025;17. doi:10.1177/17588359241299975
- Xue 2023** Wen-Hui Xue et. all. Efficacy and safety of third-line or later-line targeted treatment for patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Front. Oncol.*, 31 May 2023 Sec. Gastrointestinal Cancers: Colorectal Cancer
- Zwart 2024** Zwart K, van Nassau SCMW, van der Baan FH, Koopman M, Snaebjornsson P, van Gestel AJ, Vink GR, Roodhart JML. Efficacy-effectiveness analysis on survival in a population-based real-world study of BRAF-mutated metastatic colorectal cancer patients treated with encorafenib-cetuximab. *Br J Cancer*. 2024 Jul;131(1):110-116. doi: 10.1038/s41416-024-02711-w. Epub 2024 May 20. PMID: 38769450; PMCID: PMC11231318.