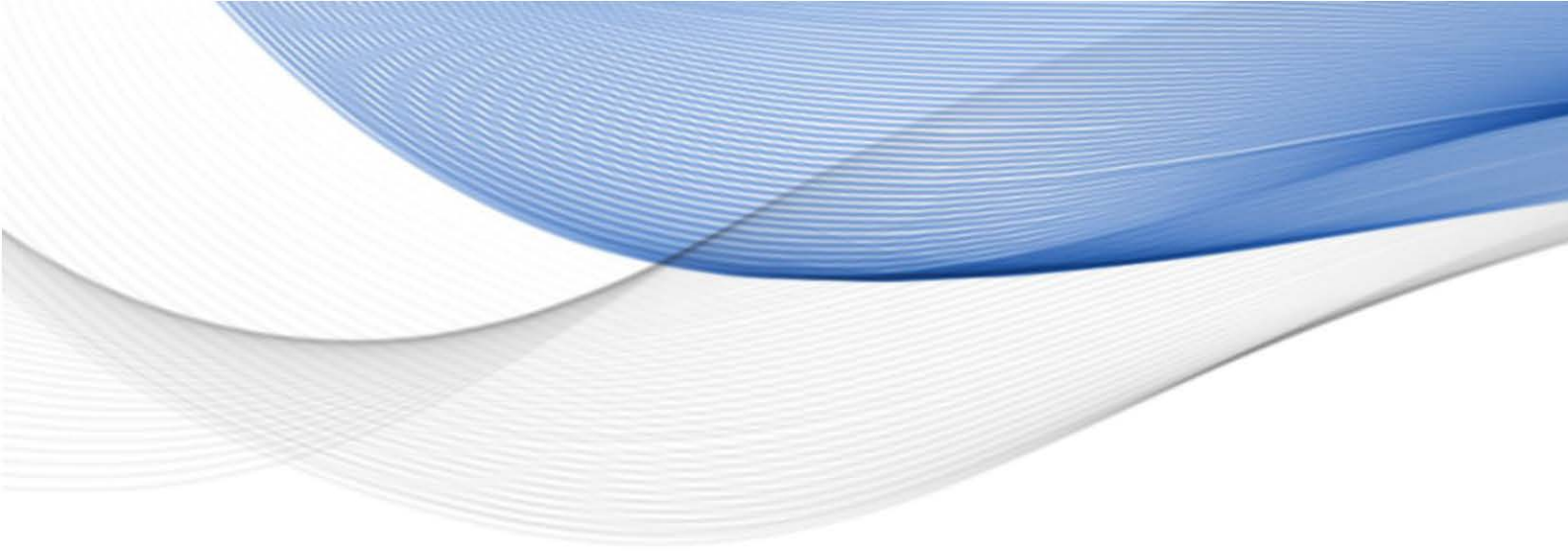




Enkoraferenib (Braftovi[®]) w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbitux[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, luty 2026

Autorzy

[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]

[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 12 / 2A

01-625 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	4
Streszczenie	7
1 Cel analizy.....	10
2 Problem zdrowotny	11
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	11
2.2 Etiologia i patogenezę	11
2.3 Rozpoznawanie	15
2.3.1 Diagnostyka i klasyfikacja	15
2.3.2 Ocena stopnia zaawansowania.....	18
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	21
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	22
2.6 Aktualne postępowanie medyczne.....	30
2.6.1 1L leczenia mCRC	34
2.6.2 2L leczenia mCRC.....	36
2.6.3 3L+ leczenia mCRC	36
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	37
2.8 Wybór populacji docelowej.....	41
3 Interwencja	42
3.1 Charakterystyka interwencji.....	42
3.1.1 Enkorafenib + cetuksymab	44
3.2 Status refundacyjny w Polsce	60
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla enkorafenibu.....	61
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla enkorafenibu	62
3.5 Rekomendacje refundacyjne	62
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	62
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	64
4 Technologie opcjonalne.....	67
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	67
4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	69
4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów	82
4.3.1 Aflibercept.....	82
4.3.2 Triflurydyna + typiracyl.....	90
4.3.3 Bewacyzumab	97
4.3.4 Regorafenib	107
4.3.5 Irynotekan	112
4.3.6 5-fluorouracyl	119

4.3.7 Oksaliplatyna	126
4.3.8 Kwas foliowy	132
4.3.9 Frukwtynib	135
5 Efekty zdrowotne	143
6 Rodzaj i jakość dowodów	145
7 Podsumowanie	146
Aneks 1. Program lekowy	147
Aneks 2. Propozycja programu lekowego C95.a	152
Spis rysunków	153
Spis tabel	154
Bibliografia	156

Wykaz skrótów i akronimów

5-FU	5-Fluorouracyl
ACPS	Australijski system klasyfikacji kliniczno-patologicznej (ang. <i>Australian Clinico-Pathological Staging</i>)
AKT/PKB	kinaza białkowa B (ang. <i>protein kinase B</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	Walijska agencja HTA - All Wales Medicines Strategy Group
b.d.	Brak danych
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)
BRAF-WT	Mutacja BRAF dzikiego typu (ang. <i>BRAF wild-type</i>)
CDA-AMC	Kandadyjska agencja HTA - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
COVID-19	choroba zakaźna układu oddechowego wywołana przez koronawirusa SARS-CoV-2 (ang. <i>coronavirus disease 2019</i>)
CRC	Rak jelita grubego (ang. <i>colorectal cancer</i>)
mCRC	Przerzutowy rak jelita grubego (ang. <i>metastatic colorectal cancer</i>)
DALY	Wskaźnik określający lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
dMMR	Defekt systemu naprawy deficytu dopasowania DNA (ang. <i>deficiency in mismatch repair</i>)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (ang. <i>European public assessment report</i>)
ERK	kinaza serynowo-treoninowa (ang. <i>extracellular signal-regulated kinase</i>)
G-BA	Niemiecka agencja HTA - Gemeinsamer Bundesausschuss
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAS	Francuska agencja HTA - Haute Autorite de Sante
HER2	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IQWiG	Niemiecka agencja HTA - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)

KRAS	Homolog wirusowego onkogenu mięsaka Kirsten u szczura (ang. <i>Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MAPK	Szlak kinazy aktywowanej mitogenami (ang. <i>mitogen-activated protein kinase</i>)
MEK	Kinaza aktywowana przez mitogeny i regulowana sygnałem zewnątrzkomórkowym, będąca kluczowym elementem szlaku sygnałowego MAPK/ERK (ang. <i>mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase</i>)
MLH-1	Gen "MutL homolog 1", koduje białko uczestniczące w mechanizmie naprawy DNA.
MSI-H	Nowotwór o wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. <i>microsatellite instability-high</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
n.r.	nie raportowano
NCPE	Irlandzka agencja HTA - National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA - National Institute for health and Care Excellence
NIHR	Brytyjski narodowy instytut badawczy - National Institute for Health Research
NNTB	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>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	odpowiedź obiektywna (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i>)
p	istotność statystyczna
PBS	Australijska agencja HTA - Pharmaceutical Benefits Scheme
PD-L1	Ligand 1 dla receptora programowanej śmierci komórki (ang. <i>programmed death-ligand 1</i>)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i>)
PI3K	Kinaza fosfatydyloinozytolu 3 (ang. <i>phosphoinositide 3-kinase</i>)
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
PIK3CA	Gen kodujący podjednostkę katalityczną alfa enzymu kinazy fosfatydyloinozytolu 3-kinazy (ang. <i>Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
RAS-WT	Mutacja RAS dzikiego typu (ang. <i>RAS wild-type</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)

RSS	Schemat podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RTG	Zdjęcie rentgenowskie (ang. <i>X-ray</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Szkocka agencja HTA - Scottish Medicines Consortium
SR	Przegląd systematyczny (ang. <i>systematic review</i>)
TGF- β	Transformujący czynnik wzrostu beta (ang. <i>transforming growth factor beta</i>)
TK	Tomografia komputerowa
UK	Zjednoczone Królestwo, Wielka Brytania
USG	Ultrasonografia (ang. <i>ultrasound sonography</i>)
V600E	Zmiana w genie BRAF, w której na pozycji 600 w białku BRAF dochodzi do zamiany aminokwasu waliny (V, ang. <i>valine</i>) na kwas glutaminowy (E, ang. <i>glutamic acid</i>)
Wnt	Szlak Wnt (ang. <i>Wnt pathway</i>)
WT	Mutacja typu dzikiego (ang. <i>wild-type</i>)
YLD	Lata życia spędzone w stanie niepełnosprawności (ang. <i>years lived with disability</i>)
YLL	Utracone lata życia (ang. <i>years of life lost</i>)
ZN	Niderlandzka agencja HTA - Zorginstituut Nederland

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowaniu w ramach środków publicznych enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbix®) w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego z mutacją BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym.

Problem zdrowotny

Rak jelita grubego jest wywoływany przez wiele czynników, takich jak historia genetyczna i rodzinna, narażenie środowiskowe i stany zapalne przewodu pokarmowego. Przeżywalność raka jelita grubego w dużym stopniu zależy od stadium choroby w momencie diagnozy i wiąże się z gorszym rokowaniem w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych lub odległych narządów. Około 25% pacjentów jest diagnozowanych w stadium przerzutowym, a ponad 50% nowych pacjentów z CRC (stadium I, II, III) ewoluje do stadium przerzutowego (stadium IV) w trakcie trwania choroby.

Mutacje BRAF są najbardziej agresywnymi formami mCRC (przerzutowy rak jelita grubego, ang. *metastatic colorectal cancer*) i występują u około 8-12% europejskich pacjentów z mCRC i u 13% australijskich pacjentów z mCRC. Mutacja BRAF V600E stanowi ponad 90% mutacji BRAF w CRC. Ten konkretny typ mutacji występuje częściej u kobiet, pacjentów powyżej 65 roku życia oraz pacjentów z guzem po prawej stronie i wiąże się z gorszym rokowaniem w porównaniu z mutacjami BRAF innymi niż V600E. W Polsce szacuje się, że u 6,8% pacjentów z CRC stwierdza się mutację BRAF V600E.

Epidemiologia

Rak jelita grubego (ICD-10: C18 - C20, ang. *colorectal cancer*, CRC) jest drugim najczęściej występującym nowotworem w Europie, z około 500 000 nowych przypadków w 2018 roku, przy czym częstość występowania wśród mężczyzn i kobiet jest porównywalna.

W ciągu ostatnich 20 lat w Polsce co roku stwierdzano średnio 16,8 tys. nowych zachorowań, z czego 9,3 tys. przypadków choroby rozpoznawano wśród mężczyzn, a 7,5 tys. wśród kobiet. Jednocześnie częstość zachorowań na ten nowotwór w Polsce stale rośnie – na początku XXI wieku raportowano 11,5 tys. nowych przypadków raka jelita grubego, a w 2022 r. – aż 18,8 tys. W Polsce, podobnie jak w większości krajów na świecie, współczynniki zachorowalności są niższe u kobiet niż u mężczyzn.

Nowotwór złośliwy jelita grubego wiąże się z dużym obciążeniem, zarówno dla pacjenta, jak i jego opiekuna. Obciążenie chorobą wyrażone jako współczynnik DALY (ang. *disability adjusted life-years*), określający lata życia skorygowane niesprawnością szacuje się w Polsce na 350 819. Lata życia spędzone w stanie niepełnosprawności (YLD, ang. *years lived with disability*) oszacowano na 9 981, natomiast utracone lata życia (YLL, ang. *years of life lost*) na 340 839.

Metody leczenia

Wytyczne europejskie (ESMO) oraz wytyczne amerykańskiej sieci National Comprehensive Cancer Network (NCCN) **zalecają ocenę statusu mutacji BRAF wraz ze statusem mutacji RAS u wszystkich pacjentów w momencie rozpoznania mCRC.**

W przypadku leczenia pierwszego rzutu pacjentów z mCRC z mutacją BRAF, wytyczne ESMO, w przypadku braku dostępu do terapii potrójnej encorafenib-cetuximab-mFOLFOX6 (niezarejestrowanej w Europie) - zalecają stosowanie podwójnych schematów chemioterapii, takich jak FOLFOX (5-fluorouracyl, leukoworyna i oksaliplatyna) lub FOLFIRI (5-fluorouracyl, leukoworyna i irynotekan), z dodatkiem bewacyzumabu, przeciwciała anty-VEGF. W przypadku pacjentów z mCRC z mutacją BRAF V600E, którzy byli wcześniej leczeni, jako **najlepszą opcję w drugiej linii leczenia zaleca się stosowanie enkorafenibu w połączeniu z cetuksymabem.** Amerykańska organizacja NCCN **zaleca połączenie enkorafenibu z cetuksymabem lub panitumumabem** jako terapię ukierunkowaną na biomarkery u pacjentów z mCRC z mutacją BRAF V600E w ramach terapii drugiego rzutu lub kolejnej

opcji terapeutycznej po wcześniejszym leczeniu preparatem FOLFOX/CAPEOX w ciągu ostatnich 12 miesięcy jako leczenie początkowe.

Sytuacja refundacyjna

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2026 r., aktualnie w Polsce pacjenci z zaawansowanym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E (mCRC) mogą być leczeni w programie lekowym B.4 pod warunkiem potwierdzenia obecności mutacji BRAF V600E w badaniu molekularnym oraz spełnienia wszystkich pozostałych kryteriów kwalifikacji programu, zgodnie z obowiązującą listą refundacyjną i opisem programu lekowego.

Według zapisów programu lekowego B.4. "Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)" refundowane są następujące terapie w tym wskazaniu w 2. i kolejnej linii leczenia:

- triflurydyna + typiracyl,
- triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab,
- frukwintynib (od 10.2025).

Dodatkowo, na podstawie danych pochodzących z katalogu chemioterapii dostępne są następujące terapie zalecane w wytycznych klinicznych:

- aflibercept,
- FOLFIRI,
- FOLFOX,
- FOLFIRI + bewacyzumab,
- FOLFOX + bewacyzumab.

W niniejszej analizie uwzględniono również opinie ekspertów klinicznych, którzy przedstawili aktualnie stosowane schematy terapii opcjonalnych w danym wskazaniu. Oprócz wyżej wymienionych terapii w 3 i dalszej linii leczenia został uwzględniony regorafenib (tylko leczenie 3 i kolejnych linii leczenia).

Schemat PICOS

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

- (P) populację docelową, którą stanowią pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbitux®);
- (C) komparatory, do których należy:
 - FOLFIRI (kwas folinowy + fluorouracyl + irynotekan);
 - FOLFOX (kwas folinowy + fluorouracyl + oksaliplatyna);
 - FOLFIRI + bewacyzumab;
 - FOLFOX + bewacyzumab;
 - FOLFIRI + aflibercept;
 - triflurydyna + typiracyl;
 - triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab,
 - regorafenib (3 i kolejne linie leczenia),

- frukwintynib (3 i kolejne linie leczenia).
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - z zakresu skuteczności klinicznej:
 - przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
 - przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression free survival*);
 - obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR, ang. *objective response rate*).
 - bezpieczeństwo i tolerancja terapii, tj. zdarzenia oraz działania niepożądane;
 - jakość życia.
- (S) typ badań, tj.:
 - 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.

1 Cel analizy

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych 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.

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

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

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

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

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Rak jelita grubego (ICD-10: C18 - C20, ang. *colorectal cancer*, CRC) jest drugim najczęściej występującym nowotworem w Europie, z około 500 000 nowych przypadków w 2018 roku, przy czym częstość występowania wśród mężczyzn i kobiet jest porównywalna [Ouakrim 2015]. Obecnie rak jelita grubego stanowi drugą najczęstszą przyczynę zgonów z powodu raka w Europie, Australii i na całym świecie, odpowiadając za ponad 880 000 zgonów w 2018 roku [Bray 2018, WHO-GCO].

Rak jelita grubego jest wywoływany przez wiele czynników, takich jak historia genetyczna i rodzinna, narażenie środowiskowe i stany zapalne przewodu pokarmowego [Medscape 2019]. Przeżywalność raka jelita grubego w dużym stopniu zależy od stadium choroby w momencie diagnozy i wiąże się z gorszym rokowaniem w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych lub odległych narządów [Ouakrim 2015, CNET 2019]. Około 25% pacjentów jest diagnozowanych w stadium przerzutowym, a około 50% nowych pacjentów z CRC (stadium I, II, III) ewoluuje do stadium przerzutowego (stadium IV) w trakcie trwania choroby [Van Cutsem 2014].

Mutacje BRAF są najbardziej agresywnymi formami mCRC (przerzutowy rak jelita grubego, ang. *metastatic colorectal cancer*) i występują u około 8-12% europejskich pacjentów z mCRC i u 13% australijskich pacjentów z mCRC [Troinani 2019, Sanz-Garcia 2017, Tie 2011].

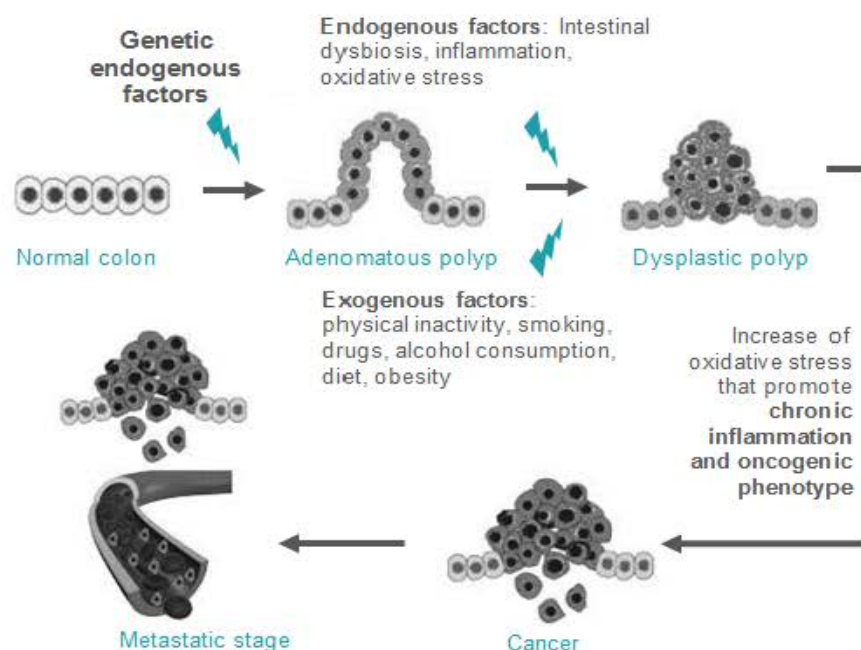
Mutacja BRAF V600E stanowi ponad 90% mutacji BRAF w CRC. Ten konkretny typ mutacji występuje częściej u kobiet, pacjentów powyżej 65 roku życia oraz pacjentów z guzem po prawej stronie i wiąże się z gorszym rokowaniem w porównaniu z mutacjami BRAF innymi niż V600E [Luu 2019, Margonis 2018].

2.2 Etiologia i patogeneza

Większość przypadków CRC dotyczy okrężnicy, która jest dotknięta chorobą dwukrotnie częściej niż odbytnica [Arnold 2017]. Większość przypadków CRC ma charakter spontaniczny i wynika z łagodnych nowotworów zwanych polipami, które z czasem mogą przekształcić się w raka w wyniku wieloetapowego mechanizmu (Rys. 1) [CC 2022]. Prawdopodobieństwo przekształcenia się polipa w raka zależy od jego klasyfikacji [Institute NC 2018, Barone 2013]:

- Polipy gruczołakowate (gruczołaki) są uważane za zmiany przedrakowe.
- Polipy hiperplastyczne i polipy zapalne zazwyczaj nie są stanami przedrakowymi.

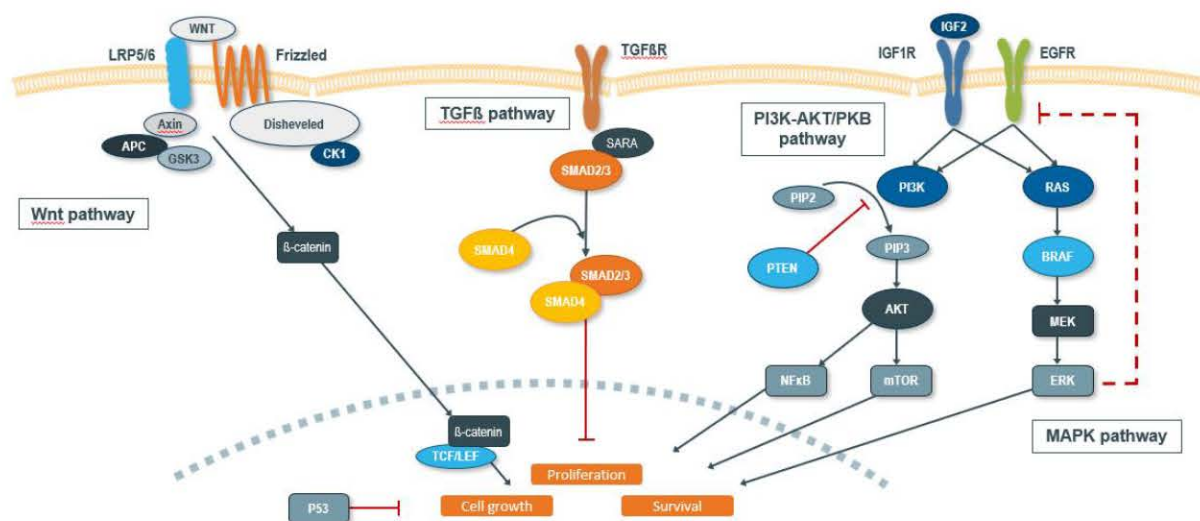
Rys. 1. Patofizjologia i czynniki ryzyka raka jelita grubego [Carini 2017].



Przerzutowy rak jelita grubego powstaje ze zmiany poprzedzającej, czyli polipa gruczolakowatego, który tworzy się w obszarze nadmiernej proliferacji komórek nabłonkowych. Progresja od tej zmiany przedrakowej do CRC jest procesem wieloetapowym, któremu towarzyszą zmiany w kilku genach supresorowych, powodujące nieprawidłowości w regulacji komórek, i trwa naturalnie 10-15 lat. Komórki raka jelita grubego mogą następnie rozprzestrzeniać się do innych narządów, przekształcając CRC w mCRC (Rys. 1). Narządy te obejmują płuca, kości, mózg lub rdzeń kręgowy. Jednak najczęstszym miejscem przerzutów raka jelita grubego lub odbytnicy jest wątroba [LCA 2014, Winawer 1999, NICE 2014].

Zidentyfikowano kilka kluczowych genów i szlaków istotnych dla inicjacji i progresji CRC, w tym szlaki Wnt, TGF- β , P13K-AKT/PKB i MAPK, jak pokazano na Rys. 2. Nadaktywacja RAS lub BRAF kaskady sygnałowej MAPK (kinaza RAS/RAF/MEK/ERK) jest najczęstszym zdarzeniem onkogenym w procesie powstawania nowotworów CRC (Rys. 2); może być nadaktywowana poprzez kilka mechanizmów, w tym mutacje. Aktywacja szlaku MAPK następuje zwykle poprzez receptor EGFR w procesie równoczesnym. Szlak MAPK stymuluje proliferację komórek, różnicowanie, migrację, przeżywalność i angiogenezę. Zmiany genetyczne w szlakach sygnałowych kontrolujących proliferację komórek, różnicowanie, migrację, przeżywalność i angiogenezę są częstymi cechami charakterystycznymi CRC [AGO, Santarpia 2012, Lea 2007, CGAN 2012, Tiwari 2018].

Rys. 2. Szlak molekularny związany z rakiem jelita grubego [KEGG].



Objawy

Objawy kliniczne głównych symptomów CRC często obejmują zmianę nawyków wypróżniania. W zależności od stadium choroby CRC może mieć objawy miejscowe lub ogólnoustrojowe (Tab. 1). Objawy miejscowe występują zazwyczaj we wczesnym stadium choroby, a objawy ogólnoustrojowe są oznaką zaawansowanego stadium CRC. Jednak CRC we wczesnym stadium często przebiega bezobjawowo i nie wykazuje konkretnych objawów, co prowadzi do opóźnienia diagnozy lub nawet błędnej diagnozy [Ait Ouakrim 2015, CTCO 2019, Institute NC 2018].

Tab. 1. Najczęstsze objawy raka jelita grubego [Ait Ouakrim 2015, CTCO 2019, Institute NC 2018].

Miejscowe objawy CRC	Trawienie	• Zmiana rytmu wypróżnień. • Biegunka. • Zaparcia. • Zmiany w stolcu. • Tenesmus. • Krwawienie z odbytu lub krew w stolcu. • Wzdęcia.
	Ból	• Ból brzucha lub dyskomfort. • Ból odbytnicy.
Ogólnoustrojowe objawy CRC	Hematologiczne	• Anemia.
	Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia	• Utrata wagi. • Anoreksja. • Nudności i wymioty. • Żółtaczka. • Zmęczenie.

CRC - rak jelita grubego (ang. *colorectal cancer*)

Czynniki ryzyka

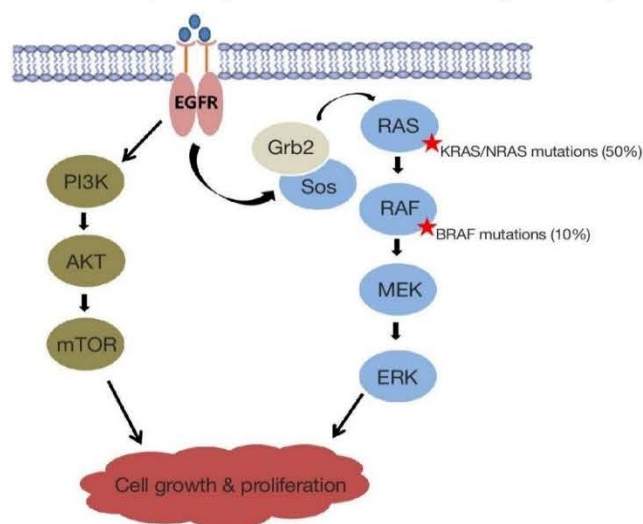
Rak jelita grubego jest wywoływany przez wiele czynników, takich jak historia genetyczna i rodzinna, narażenie środowiskowe i stany zapalne przewodu pokarmowego [Medscape 2019]. Istotną rolę w rozwoju i progresji raka jelita grubego odgrywa również szereg czynników środowiskowych i związanych ze stylem życia. Należą do nich otyłość, brak aktywności fizycznej, spożywanie alkoholu i/lub tytoniu oraz wysokie spożycie czerwonego mięsa i tłuszczów nasyconych [Haggar 2009].

Mutacje RAS i BRAF

Nadmierna aktywacja kaskady sygnałowej kinazy RAS/RAF/MEK/ERK powoduje intensywną proliferację komórek, różnicowanie, migrację, przeżywalność i angiogenezę w CRC, a dzieje się to poprzez kilka różnych mechanizmów, w tym mutacje aktywujące w RAS lub BRAF. Mutacje RAS i BRAF (najczęściej BRAF V600E) zakłócają funkcję kinazy [Ducreux 2019], prowadząc do hiperaktywacji szlaku MEK i ERK, co indukuje proliferację komórek (Rys. 3). Mutacje KRAS i NRAS występują w 50% przypadków CRC. **Natomiast status mutacji BRAF stał się ostatnio biomarkerem prognostycznym i występuje w około 10% przypadków CRC** [Clarke 2015]. W rzeczywistości BRAFV600E (pojedyncza mutacja missense V600E, która znajduje się w domenie kinazy genu) stanowi ponad 90% wszystkich mutacji BRAF obserwowanych w mCRC [Luu 2019, ESMO Consensus 2016].

Mutacje BRAF i RAS niemal całkowicie się wykluczają w przypadku mCRC [Tie 2011, Rajagopalan 2002, Fransen 2004]. Niemniej jednak, ponieważ BRAF znajduje się poniżej RAS w szlaku MAPK (Rys. 3), mutacje w obu genach RAF lub RAS, mogą powodować odchylenia od pierwotnej roli kaskady MAPK (prolifерacja komórek) w kierunku nowotworzenia [Clarke 2015].

Rys. 3. Mutacje w genach KRAS i BRAF powodujące CRC [Clarke 2015].



Wykazano również, że mutacja BRAF identyfikuje podgrupę pacjentów z mCRC o odmiennym zachowaniu biologicznym, cechach klinicznych i patologicznych [Saridaki 2013, Li 2006]. **Mutacje BRAF są związane z nieodłączną agresywnością biologiczną i stanowią najbardziej agresywną formę CRC, powodując zwiększoną proliferację komórek i 138-krotny wzrost aktywności onkogennej** [Haggar 2009].

Obecność mutacji BRAF w mCRC wiąże się również z gorszym rokowaniem w porównaniu z innymi podgrupami mutacji, w tym mutacją KRAS i mutacją NRAS [Seymour 2013]. Mutacja BRAF wiąże się z większym prawdopodobieństwem zajęcia wielu narządów, a tym samym ze zwiększoną częstością występowania przerzutów do otrzewnej lub węzłów chłonnych [Ducreux 2019]. mCRC z mutacją BRAF jest silnie związany z krótszym czasem przeżycia w porównaniu z chorobą typu dzikiego BRAF (BRAF-WT) [Strickler 2017] oraz ze zwiększonym ryzykiem nawrotu choroby [Margonis 2018, Oikonomou 2009, Schirripa 2015]. Stwierdzono, że mCRC z mutacją BRAF koreluje z wyższym wiekiem w momencie rozpoznania, płcią żeńską i lokalizacją guza pierwotnego po prawej stronie [Schirripa 2015, Gonsalves 2014, Richman 2009, Tran 2011].

Ponadto wiadomo, że mutacja BRAF V600E wiąże się z gorszym rokowaniem w porównaniu z mutacjami BRAF innymi niż V600E [Luu 2019, Margonis 2018]. Mutacje V600E wykazują 700-krotnie większą aktywność kinazową w porównaniu z mutacjami innymi niż V600E [Margonis 2018].

Zgodnie z wytycznymi konsensusowymi ESMO z 2016 r. mutacje RAS i BRAF są istotnymi negatywnymi markerami prognostycznymi dla pacjentów z mCRC. W związku z tym wytyczne ESMO zalecają ocenę statusu mutacji BRAF wraz ze statusem mutacji RAS u wszystkich pacjentów w momencie rozpoznania mCRC [ESMO Consensus 2016].

2.3 Rozpoznawanie

Wczesne rozpoznanie raka jelita grubego może poprawić rokowania pacjenta, ponieważ guzy rosną i z czasem mają tendencję do tworzenia przerzutów. W licznych badaniach kliniczno-kontrolnych i kohortowych wykazano, że badania kolonoskopowe mają znaczący wpływ na zmniejszenie ryzyka zachorowania na CRC i śmiertelności z tego powodu. Badanie kliniczno-kontrolne przeprowadzone w Niemczech na populacji ogólnej wykazało, że badania kolonoskopowe zmniejszyły ryzyko mCRC o 77% w ciągu ostatnich 10 lat [CCA 2019, Brenner 2014, Jacob 2012, Kahi 2009, Provenzale 2018, Brenner 2011].

2.3.1 Diagnostyka i klasyfikacja

Diagnoza CRC jest często opóźniona, ponieważ we wczesnym stadium choroby zazwyczaj nie występują żadne objawy, a najwcześniejsze symptomy nie są specyficzne dla tej choroby, lecz wspólne dla innych zaburzeń żołądkowo-jelitowych [CTCO 2019, Institute NC 2018]. Narzędzia diagnostyczne stosowane do rozpoznawania CRC u pacjentów z chorobami współistniejącymi obejmują:

- **Kolonoskopię**

Standardem referencyjnym w diagnostyce patologii jelita grubego jest ogólnie kolonoskopia. Jest to najskuteczniejsza metoda diagnostyki CRC, ponieważ w porównaniu z innymi metodami jest to procedura najbardziej kompleksowa [CCA 2018, NICE Dec 2014, Aranda 2015, GGPO 2017, Provenzale 2018].

Kolonoskopię wykonuje się w przypadku guza pierwotnego, a pacjenci rzadko wymagają więcej niż jednego badania (<1%). Badanie to pozwala lekarzowi określić lokalizację guza i przeprowadzić biopsję każdej zmiany podejrzanej o nowotwór.

Pozwala również na całkowite usunięcie zmian łagodnych podczas tej samej procedury [NICE Dec 2014, Kuipers 2015].

- **Biopsję**

W przypadku wykrycia podejrzanej zmiany nowotworowej często konieczne jest wykonanie biopsji w celu postawienia ostatecznej diagnozy CRC. Biopsja polega na pobraniu niewielkiej ilości tkanki do analizy histologicznej przez patologa. Można ją również wykonać na dowolnej tkance usuniętej podczas operacji, jeśli przeprowadzono pilną resekcję [NICE Dec 2014].

- **Tomografię komputerową (TK)/pozytonową tomografię emisyjną (PET):**

Zgodnie z wytycznymi ESMO kliniczne lub biochemiczne podejrzenie choroby przerzutowej powinno zawsze zostać potwierdzone odpowiednim badaniem radiologicznym, za pomocą tomografii komputerowej (TK) lub, alternatywnie, rezonansu magnetycznego (MRI) [ESMO Consensus 2016]. Badania TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy są rutynowo wykonywane przez radiologa w celu wstępnego określenia stopnia zaawansowania choroby i monitorowania jej przebiegu, ponieważ pozwalają one określić postęp choroby oraz obecność lub rozległość przerzutów [ESMO 2014, NICE Dec 2014, RCR 2014, CCA 2019].

Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej z użyciem fluorodeoksyglukozy (FDG-PET) może być również przydatne w określaniu złośliwości zmian nowotworowych, zwłaszcza w połączeniu z tomografią komputerową. Jest ono przydatne do określenia stopnia zaawansowania choroby przerzutowej i poszukiwania przerzutów pozawątrobowych (lub pozapłucnych), gdy przerzuty są potencjalnie operacyjne [ESMO 2014].

Badania biomarkerów są również wykorzystywane do celów diagnostycznych i klasyfikacyjnych w przypadku raka jelita grubego.

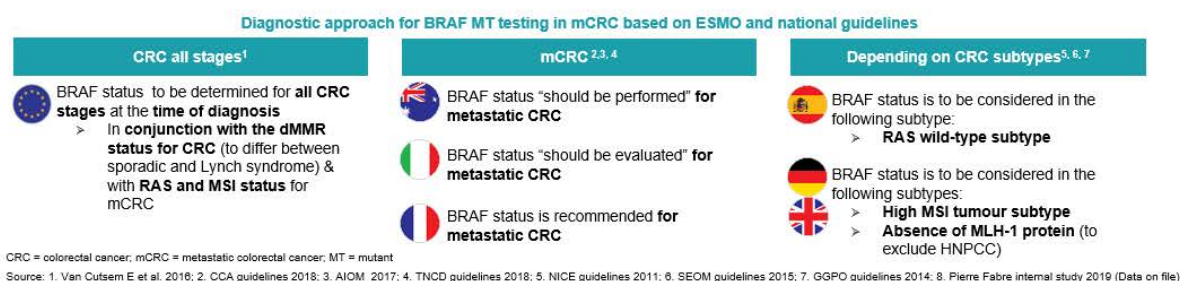
Najczęściej stosowane i odpowiednie biomarkery u pacjentów z mCRC obejmują: [CC Alliance]

- RAS (NRAS i KRAS),
- BRAF,
- MSI,
- Testy zlecane w niewielkiej mniejszości przypadków obejmują PIK3CA, PD-L1, HER2.

Wytyczne ESMO zalecają sprawdzanie biomarkerów takich jak status mutacji BRAF i RAS, u wszystkich pacjentów podczas diagnozowania mCRC. Jednak przy braku terapii specyficznych dla mutacji BRAF, jej status jest obecnie oceniany w celu oceny rokowania i/lub wyboru do badań klinicznych [ESMO Consensus 2016]. Ponadto doniesiono, że w praktyce klinicznej badania biomarkerów BRAF są powszechnie wykonywane u prawie wszystkich pacjentów z mCRC w trakcie przebiegu choroby. Badania BRAF są ponadto zalecane w wybranych krajowych wytycznych w Europie i Australii [CCA 2018, AIOM 2020, TNCD 2019, NICE Dec 2014, Aranda 2015, GGPO 2017]. Zarówno wytyczne AIOM, jak i CCA wskazują, że należy ocenić status BRAF w celu ustalenia strategii leczenia mCRC [CCA 2018, AIOM 2020]. Francuski Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) również zaleca

ocenę statusu BRAF w przypadku mCRC, wskazując, że może to mieć duże znaczenie prognostyczne [TNCD 2019]. Ponadto wytyczne obowiązujące w Niemczech, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii uwzględniają ocenę statusu BRAF w określonym podtypie [NICE Dec 2014, Aranda 2015, GGPO 2017]. Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (SEOM) określa również, że status BRAF może być brany pod uwagę w przypadku guzów RAS-typu dzikiego ze względów prognostycznych [Aranda 2015]. Natomiast Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (NICE) oraz Niemiecki Program Wytycznych Onkologicznych (GGPO) wskazują, że status BRAF jest brany pod uwagę w przypadkach podtypu nowotworu o wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI) oraz przy braku białka MLH-1 (w celu wykluczenia dziedzicznego raka jelita grubego bez polipowatości [HNPCC]) [NICE Dec 2014, GGPO 2017].

Rys. 4. Podejście diagnostyczne do badania BRAF MT w mCRC w oparciu o wytyczne ESMO i krajowe wytyczne.



Inne narzędzia diagnostyczne obejmują panele genowe, które mogą analizować wiele markerów molekularnych z potencjalnie niewielkich próbek nowotworów. Na przykład panele nowotworowe sekwencjonowania nowej generacji (NGS) mogą przetwarzać testy od kilku do setek genów i amplikonów ze znanymi mutacyjnymi punktami aktywnymi w nowotworach. Istnieją również mniej inwazyjne metody stosowane w czasie rzeczywistym, takie jak biopsje płynne, które stanowią alternatywę dla biopsji tkankowych i polegają na wykrywaniu krążących komórek nowotworowych, krążącego DNA nowotworowego, egzosomów i powiązanych biomarkerów nowotworowych w płynach biologicznych. Jednak przed zastosowaniem biopsji płynnych należy przeprowadzić ich walidację w porównaniu z konwencjonalnymi biomarkerami [Sepulveda 2017, Wills 2018, Palmirotta 2018].

Po postawieniu diagnozy można wyróżnić wiele podgrup populacji mCRC, które wymagają klasyfikacji na podstawie statusu mutacji [Price 2018].

Status mutacji jest kluczowym kryterium, które należy wziąć pod uwagę w leczeniu CRC, ponieważ niektóre biomarkery mają wartość diagnostyczną, prognostyczną i/lub predykcyjną. Biomarkery predykcyjne były przedmiotem wielu ostatnich badań ze względu na ich znaczenie w podejmowaniu decyzji dotyczących strategii leczenia CRC, ponieważ niektóre z nich mogą przewidywać odpowiedź na konkretną terapię lub schemat leczenia [ESMO Consensus 2016, Seymour 2013].

2.3.2 Ocena stopnia zaawansowania

Rak jelita grubego z przerzutami, podobnie jak każdy rodzaj nowotworu, ma swoje własne grupy stopni zaawansowania w zależności od miejsca rozwoju i rozprzestrzeniania się nowotworu [CCA 2019a]. Wytyczne ESMO nie zawierają żadnych zaleceń dotyczących stopniowania CRC, a ocena stopnia zaawansowania choroby odbywa się przede wszystkim za pomocą technik obrazowania, takich jak tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy z kontrastem.

Ze względu na różnorodność objawów występujących u pacjentów, do klasyfikacji CRC stosuje się różne systemy klasyfikacji kliniczno-patologicznej [CCA 2019b].

Głównymi systemami klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworu dostępnymi dla lekarzy w celu postawienia diagnozy różnicowej i podjęcia decyzji dotyczącej odpowiedniego leczenia są system klasyfikacji TNM oraz australijski system klasyfikacji kliniczno-patologicznej (ACPS). System klasyfikacji TNM jest zalecany zarówno przez Międzynarodową Unię ds. Walki z Rakiem (UICC), jak i Amerykański Wspólny Komitet ds. Raka (AJCC) (Tab. 2). Systemy te są zmodyfikowanymi wersjami oryginalnej metody klasyfikacji Dukesa [CCA 2019b].

Królewskie Kolegium Patologów Australazji [RCPA 2016], a także wytyczne hiszpańskie i niemieckie [Aranda 2015, GGPO 2017], zalecają stosowanie 7. edycji systemu TNM. Królewskie Kolegium Patologów Australazji zatwierdza również stosowanie systemów ACPS i Dukesa w Australii [RCPA 2016], natomiast Królewskie Kolegium Patologów (Wielka Brytania) zaleca stosowanie zmodyfikowanej klasyfikacji Dukesa wraz z piątą edycją systemu klasyfikacji TNM [Loughrey 2014].

Niemniej jednak system klasyfikacji TNM pozostaje najczęściej stosowanym systemem klasyfikacji stopnia zaawansowania CRC [Elfaedy 2019], ponieważ jest on najczęściej zalecany w różnych krajowych wytycznych, jak przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Wybór systemu klasyfikacji kliniczno-patologicznej zalecanego w różnych krajowych i ponadnarodowych wytycznych.

Wytyczne	Perspektywa	System klasyfikacji
ESMO Consensus [ESMO Consensus 2016]	Europa	Brak wskazania systemu stopniowania
TNCD [TNCD 2019]	Europa	TNM
AIOM [AIOM 2020]	Europa	Brak wskazania systemu stopniowania
SEOM [SEOM 2015]	Europa	7. edycja systemu TNM
GGPO [GGPO 2017]	Europa	7. edycja systemu TNM
NICE [NICE Dec 2014]	Europa	5. edycja systemu TNM Zmodyfikowany system stopniowania Dukesa
CCA [CCA 2018]	Australia	7. edycja systemu TNM 8. edycja systemu ACPS System Dukesa
NCCN [NCCN 2020]	US	8. edycja systemu TNM

Wytyczne	Perspektywa	System klasyfikacji
AIOM - The Italian association of Medical Oncology; CCA - Cancer Council Australia; ESMO - European Society for Medical Oncology; GGPO - German Guideline Programm in Oncology; NCCN - National Comprehensive Cancer Network; NICE - National Institute for Health and Care Excellence; SEOM - Spanish Society of Medical Oncology; TNCD - Thesaurus National De Cancerologie Digestive; TNM - system klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworu (ang. <i>tumor, nodes, metastases</i>); ACPS - australijski system klasyfikacji stopnia zaawansowania kliniczno-patologicznego nowotworu (ang. <i>Australian Clinicopathological staging system</i>).		

W systemie klasyfikacji TNM: [Fontanilla 2018]

- T oznacza guz i jest definiowane przez jego obecność oraz stopień rozprzestrzenienia się przez ścianę jelita.
- N oznacza węzeł i jest definiowane przez obecność lub brak zajęcia regionalnych węzłów chłonnych.
- M oznacza przerzuty i jest definiowane przez obecność lub brak odległych przerzutów.

W zależności od statusu TNM pacjenci są przypisywani do jednego z czterech następujących stadiów: [NCI 2017]

- Stopień I: Na tym etapie nowotwór jest zlokalizowany i ograniczony do pierwotnego ogniska; znajduje się w najgłębszej warstwie wyściółki jelita.
- Stopień II: Nowotwór jest nadal zlokalizowany, ale rozrósł się przez warstwę mięśniową jelita.
- Stopień III: Nowotwór stał się regionalny i rozprzestrzenił się na co najmniej jeden węzeł chłonny w pobliżu jelita.
- Etap IV: Na tym ostatnim etapie nowotwór osiągnął stadium przerzutowe i rozprzestrzenił się w organizmie.

Tab. 3. System klasyfikacji TNM.

Stopień zaawansowania AJCC	Grupowanie stopni zaawansowania	Charakterystyka
0	Tis N0 M0	Rak jest w najwcześniejszym stadium. Stadium to znane jest również jako rak in situ lub rak śluzówkowy (Tis). Nie rozprzestrzenił się poza wewnętrzną warstwę (błonę śluzową) okrężnicy lub odbytnicy.
I	T1 or T2 N0 M0	Nowotwór rozprzestrzenił się przez warstwę mięśniową błony śluzowej do warstwy podśluzowej (T1) i mógł również rozprzestrzenić się do warstwy mięśniowej właściwej (T2). Nie rozprzestrzenił się do pobliskich węzłów chłonnych (N0) ani do odległych miejsc (M0).
IIA	T3 N0 M0	Rak rozprzestrzenił się do najbardziej zewnętrznych warstw okrężnicy lub odbytnicy, ale nie przedostał się przez nie (T3). Nie dotarł do pobliskich narządów. Nie rozprzestrzenił się do pobliskich węzłów chłonnych (N0) ani do odległych miejsc (M0).
IIB	T4a N0 M0	Rak rozprzestrzenił się przez ścianę jelita grubego lub odbytnicy, ale nie rozprzestrzenił się na inne pobliskie tkanki lub narządy (T4a). Nie rozprzestrzenił się jeszcze na pobliskie węzły chłonne (N0) ani na odległe miejsca (M0).
IIC	T4b N0 M0	Rak rozprzestrzenił się przez ścianę jelita grubego lub odbytnicy i przyczepił się do innych pobliskich tkanek lub narządów lub rozrósł się w nich (T4b). Nie rozprzestrzenił się jeszcze do pobliskich węzłów chłonnych (N0) ani do odległych miejsc (M0).

Stopień zaawansowania A JCC	Grupowanie stopni zaawansowania	Charakterystyka
IIIA	T1 lub T2 N1/N1c M0	Nowotwór rozprzestrzenił się przez błonę śluzową do błony podśluzowej (T1) i mógł również rozprzestrzenić się do mięśniówki właściwej (T2). Rozprzestrzenił się do 1-3 pobliskich węzłów chłonnych (N1) lub do obszarów tłuszczowych w pobliżu węzłów chłonnych, ale nie do samych węzłów (N1c). Nie rozprzestrzenił się do odległych miejsc (M0).
	LUB	
	T1 N2a M0	Rak rozprzestrzenił się przez błonę śluzową do warstwy podśluzowej (T1). Rozprzestrzenił się do 4-6 pobliskich węzłów chłonnych (N2a). Nie rozprzestrzenił się do odległych miejsc (M0).
IIIB	T3 lub T4a N1/N1c M0	Rak rozprzestrzenił się do najbardziej zewnętrznych warstw okrężnicy lub odbytnicy (T3) lub przez otrzewną trzewną (T4a), ale nie dotarł do pobliskich narządów. Rozprzestrzenił się do 1-3 pobliskich węzłów chłonnych (N1a lub N1b) lub do obszarów tłuszczowych w pobliżu węzłów chłonnych, ale nie do samych węzłów (N1c). Nie rozprzestrzenił się do odległych miejsc (M0).
	LUB	
	T2 lub T3 N2a M0	Rak rozprzestrzenił się do warstwy mięśniowej (T2) lub do najbardziej zewnętrznych warstw okrężnicy lub odbytnicy (T3). Rozprzestrzenił się do 4-6 pobliskich węzłów chłonnych (N2a). Nie rozprzestrzenił się do odległych miejsc (M0).
	LUB	
IIIC	T1 lub T2 N2b M0	Nowotwór rozprzestrzenił się przez błonę śluzową do błony podśluzowej (T1) i mógł również rozprzestrzenić się do mięśniówki właściwej (T2). Rozprzestrzenił się do 7 lub więcej pobliskich węzłów chłonnych (N2b). Nie rozprzestrzenił się do odległych miejsc (M0).
	LUB	
	T4a N2a M0	Rak rozprzestrzenił się przez ścianę jelita grubego lub odbytnicy (w tym otrzewną trzewną), ale nie dotarł do pobliskich narządów (T4a). Rozprzestrzenił się do 4-6 pobliskich węzłów chłonnych (N2a). Nie rozprzestrzenił się do odległych miejsc (M0).
	LUB	
IVA	T3 or T4a N2b M0	Rak rozprzestrzenił się do najbardziej zewnętrznych warstw okrężnicy lub odbytnicy (T3) lub przez otrzewną trzewną (T4a), ale nie dotarł do pobliskich narządów. Rozprzestrzenił się do 7 lub więcej pobliskich węzłów chłonnych (N2b). Nie rozprzestrzenił się do odległych miejsc (M0).
	LUB	
	T4b N1 or N2 M0	Rak rozprzestrzenił się przez ścianę jelita grubego lub odbytnicy i przyczepił się do innych pobliskich tkanek lub narządów lub rozrósł się w ich kierunku (T4b). Rozprzestrzenił się do co najmniej jednego pobliskiego węzła chłonnego lub do obszarów tłuszczowych w pobliżu węzłów chłonnych (N1 lub N2). Nie rozprzestrzenił się do odległych miejsc (M0).
	LUB	
IVA	Dowolny T Dowolny N M1a	Rak mógł lub nie mógł rozprzestrzenić się przez ścianę okrężnicy lub odbytnicy (dowolny T). Mógł lub nie mógł rozprzestrzenić się do pobliskich węzłów chłonnych (dowolny N). Rozprzestrzenił się do jednego odległego narządu (takiego jak wątroba lub płuco) lub odległego zespołu węzłów chłonnych, ale nie do odległych części otrzewnej (wyściółki jamy brzusznej) (M1a).
IVB	Dowolny T Dowolny N M1b	Rak mógł lub nie mógł rozprzestrzenić się przez ścianę okrężnicy lub odbytnicy (dowolny T). Mógł lub nie mógł rozprzestrzenić się do pobliskich węzłów chłonnych (dowolny N). Rozprzestrzenił się do więcej niż jednego odległego narządu (takiego jak wątroba lub płuco) lub odległego zespołu węzłów chłonnych, ale nie do odległych części otrzewnej (wyściółki jamy brzusznej) (M1b).
IVC	Dowolny T Dowolny N M1c	Rak mógł lub nie mógł rozprzestrzenić się przez ścianę okrężnicy lub odbytnicy (dowolny T). Mógł lub nie mógł rozprzestrzenić się do pobliskich węzłów chłonnych (dowolny N). Rozprzestrzenił się do odległych części otrzewnej (wyściółki jamy brzusznej) i mógł lub nie mógł rozprzestrzenić się do odległych narządów lub węzłów chłonnych (M1c).

System ACPS/Concord charakteryzuje się prostotą i obejmuje tylko kilka parametrów, takich jak bezpośrednie rozprzestrzenianie się, przerzuty do węzłów chłonnych i znana pozostałość nowotworu (Tabela 4) [CCA 2019b].

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Objawy kliniczne głównych symptomów CRC często obejmują zmianę nawyków wypróżniania. W zależności od stadium choroby CRC może mieć objawy miejscowe lub ogólnoustrojowe (Tab. 4). Objawy miejscowe występują zazwyczaj we wczesnym stadium choroby, a objawy ogólnoustrojowe są oznaką zaawansowanego stadium CRC. Jednak CRC we wczesnym stadium często przebiega bezobjawowo i nie wykazuje konkretnych objawów, co prowadzi do opóźnienia diagnozy lub nawet błędnej diagnozy [Ait Ouakrim 2015, CTCO 2019, Institute NC 2018].

Tab. 4. Najczęstsze objawy raka jelita grubego [Ait Ouakrim 2015, CTCO 2019, Institute NC 2018].

Miejscowe objawy CRC	Trawienie	• Zmiana rytmu wypróżnień. • Biegunka. • Zaparcia. • Zmiany w stolcu. • Tenesmus. • Krwawienie z odbytu lub krew w stolcu. • Wzdęcia.
	Ból	• Ból brzucha lub dyskomfort. • Ból odbytnicy.
Ogólnoustrojowe objawy CRC	Hematologiczne	• Anemia.
	Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia	• Utrata wagi. • Anoreksja. • Nudności i wymioty. • Żółtaczka. • Zmęczenie.

CRC - rak jelita grubego (ang. colorectal cancer)

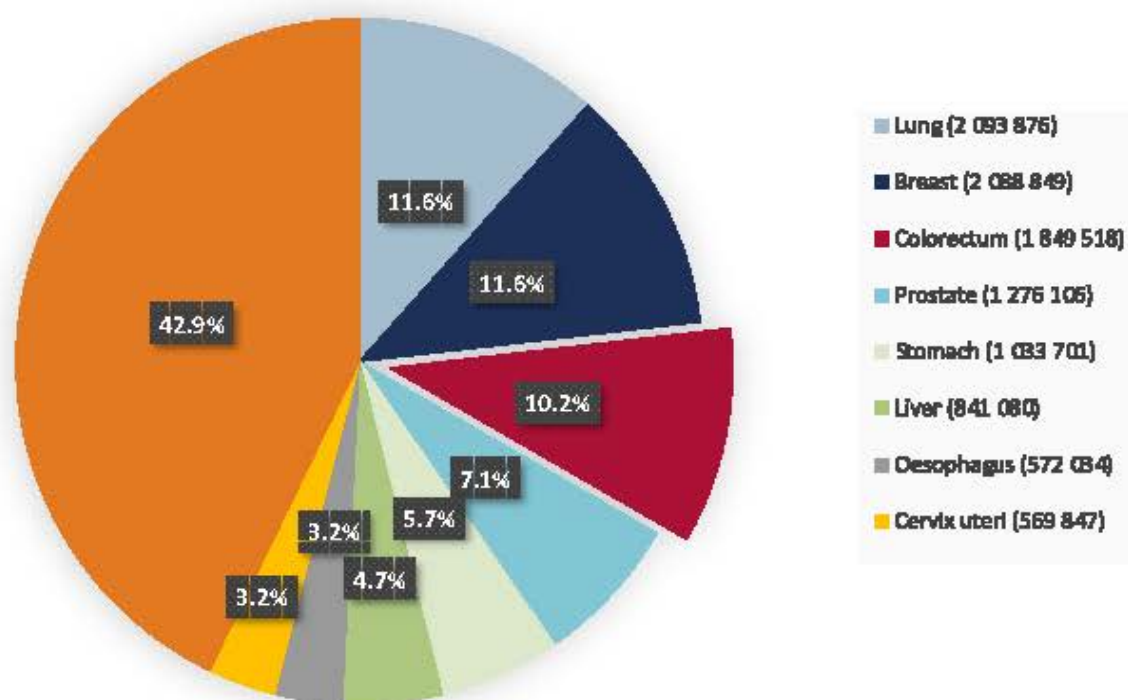
Rak jelita grubego jest wywoływany przez wiele czynników, takich jak historia genetyczna i rodzinna, narażenie środowiskowe i stany zapalne przewodu pokarmowego [Medscape 2019]. Przeżywalność raka jelita grubego w dużym stopniu zależy od stadium choroby w momencie diagnozy i wiąże się z gorszym rokowaniem w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych lub odległych narządów [Ouakrim 2015, CNET 2019]. Około 25% pacjentów jest diagnozowanych w stadium przerzutowym, a około 50% nowych pacjentów z CRC (stadium I, II, III) ewoluuje do stadium przerzutowego (stadium IV) w trakcie trwania choroby [Van Cutsem 2014].

Przeżywalność pacjentów z CRC w dużym stopniu zależy od stadium choroby w momencie rozpoznania i wiąże się z gorszym rokowaniem w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych lub odległych narządów [Ait Ouakrim 2015, CNET 2019]. Około 25% pacjentów jest diagnozowanych w stadium przerzutowym, a około 50% nowych pacjentów z CRC (stadium I, II, III) w trakcie choroby przechodzi do stadium przerzutowego (stadium IV) [ESMO 2014].

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

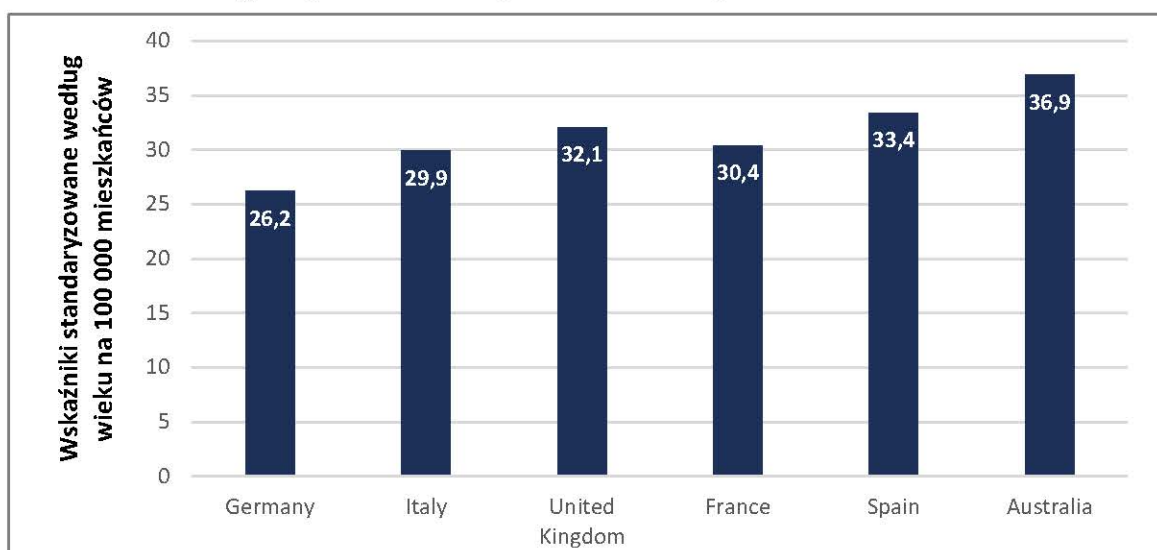
Według Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC) rak jelita grubego jest trzecim najczęściej występującym nowotworem na świecie, stanowiąc 10,2% nowych przypadków raka w 2018 r. (Rys. 5) [IARC 2018]. Ponadto oczekuje się, że do 2040 r. jego globalna częstość występowania gwałtownie wzrośnie do ponad 3 milionów przypadków rocznie [Gunter 2019].

Rys. 5. Liczba nowych przypadków raka jelita grubego na świecie w 2018 r., obie płcie, wszystkie grupy wiekowe (na podstawie danych Globocan 2018) [IARC 2018]



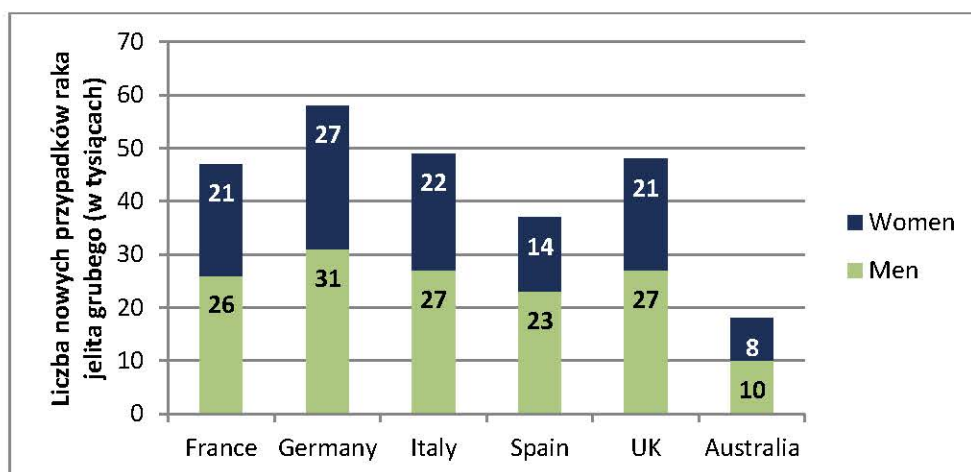
W Europie rak jelita grubego jest drugim najczęściej występującym nowotworem, a w Australii trzecim. W 2018 r. rak jelita grubego stanowił około 11,8% (499 667 z 4 229 662) nowych przypadków nowotworów w Europie i 9,0% (17 782 z 197 876) nowych przypadków nowotworów w Australii [IARC 2018]. Jest to przedstawione poprzez standaryzowany względem wieku wskaźnik na 100 000 mieszkańców, oszacowany przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) w 2018 r. (Rys. 6) [WHO-GCO 2018].

Rys. 6. Wskaźniki zachorowalności na 100 000 mieszkańców w przeliczeniu na wiek według krajów w 2018 r. [WHO-GCO 2018].

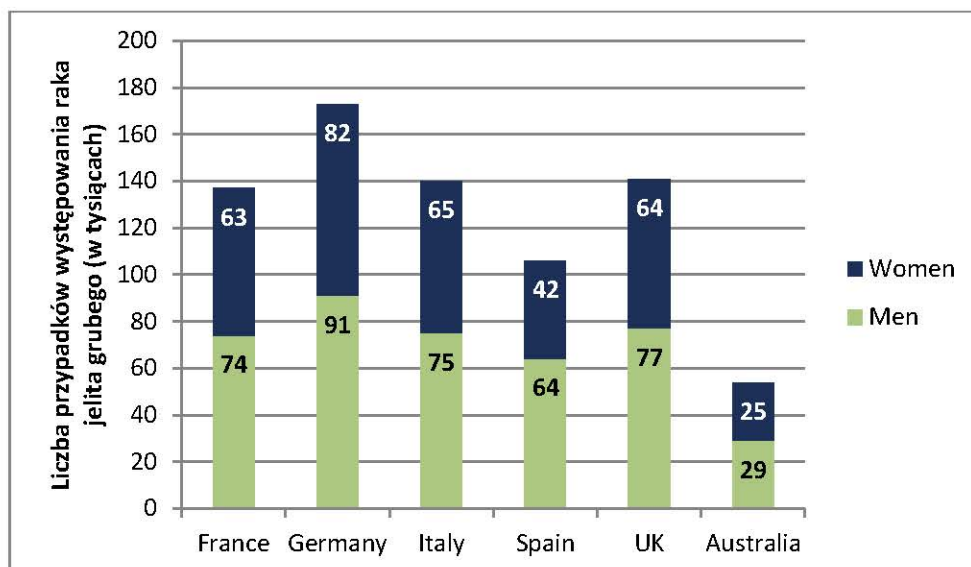


Prognozuje się, że do 2037 r. liczba zachorowań na raka jelita grubego na pięciu głównych rynkach Unii Europejskiej (UE) wzrośnie do 672 400 [Fontanilla 2018]. Oczekiwany wzrost zachorowalności na raka jelita grubego wynika z różnych czynników, takich jak starzenie się społeczeństwa, zmiany w sposobie odżywiania, lepsza diagnostyka i zwiększona przeżywalność [Brenner 2011]. Oprócz wyżej wymienionych czynników, zaobserwowano, że CRC występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet (Rys. 7), jednak różnica ta nie jest znacząca. Na niewielkie różnice w częstości występowania raka jelita grubego u mężczyzn i kobiet prawdopodobnie wpływają różnice w zachowaniach i fizjologii. Kobiety częściej poddają się badaniom przesiewowym, prowadzą zdrowszy tryb życia i częściej korzystają z terapii hormonalnej, która wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka zachorowania na raka jelita grubego [Roy 2009]. Chociaż różnica ta nie jest znacząca, obserwuje się ją przez długi okres czasu. Rys. 8 przedstawia pięcioletnią częstość występowania w krajach objętych badaniem, zgłoszoną przez IARC w 2018 r. [WHO-GCO 2018].

Rys. 7. Częstość występowania nowotworów złośliwych według kraju i płci w 2018 r. [IARC 2018]



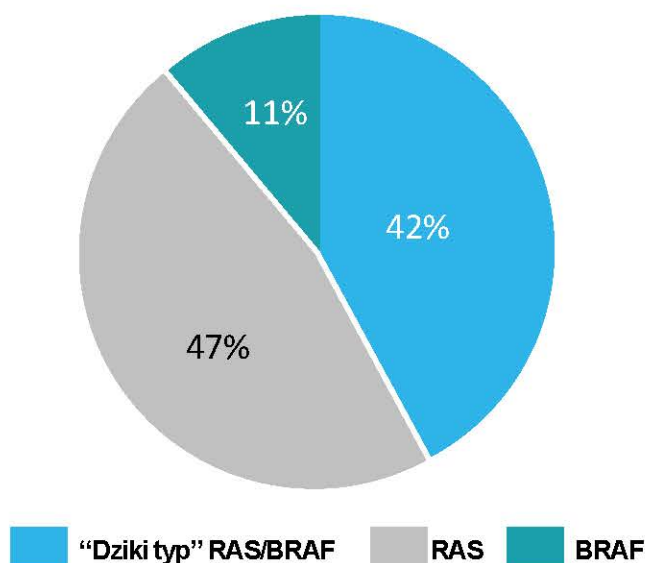
Rys. 8. 5-letnia częstość występowania CRC według kraju i płci w 2018 r. [IARC 2018].



Ponieważ CRC jest częstą postacią nowotworu na całym świecie, niestety istnieje duża liczba pacjentów, u których dochodzi do rozwoju choroby przerzutowej [ESMO Consensus 2016]. Szacuje się, że około 50% pacjentów rozwinie przerzuty w trakcie przebiegu choroby, a u 25% pacjentów z CRC rozpoznaje się już stadium przerzutowe [ESMO 2014]. Potwierdzają to szacunki z 2018 r. dla Europy, gdzie u około 25% pacjentów rozpoznaje się CRC w stadium IV, a szacuje się, że spośród 499 667 nowo zdiagnozowanych pacjentów z CRC u 124 917 zostanie rozpoznany przerzutowy nowotwór [ESMO 2014]. Obserwuje się to również w Australii, co potwierdza raport Australijskiego Instytutu Zdrowia i Opieki Społecznej z 2011 r. Raport ten pokazuje, że 17,7% nowo zdiagnozowanych pacjentów z CRC zostało sklasyfikowanych jako stadium IV w momencie diagnozy. Oznacza to około 3147 przypadków mCRC w Australii tylko w 2018 roku [WHO-GCO 2018].

Mutacja BRAF, podobnie jak mutacje RAS, jest istotnym czynnikiem prognostycznym o negatywnym znaczeniu, który występuje szacunkowo w około 10% przypadków CRC (Rys. 9) [ESMO 2014, Troiani 2019]. Szacuje się, że mutacje BRAF występują w około 8-12% przypadków mCRC w Europie i nawet w 13% przypadków w Australii [Troiani 2019, Sanz-Garcia 2017, Tie 2011]. W szczególności mutacja BRAF V600E stanowi ponad 90% mutacji BRAF obserwowanych w CRC [Luu 2019]. W Polsce szacuje się, że u 6,8% pacjentów z CRC stwierdza się mutację BRAF V600E [Potocki 2023]. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce co roku diagnozuje się około 16 000 nowych przypadków raka jelita grubego. Około 25% z nich znajduje się w stadium zaawansowanym, w tym około 400 pacjentów z mutacją BRAFV600E [Żok 2025].

Rys. 9. Mutacje w nowotworach mCRC na podstawie metaanalizy wielu badań [Troiani 2019, Sanz-Garcia 2017, Tie 2011]



Częstość występowania i rozpowszechnienie pacjentów z mCRC z mutacjami BRAF pozostaje w dużej mierze nieznane. Jednak częstość występowania można oszacować na około 12 492 osoby z rozpoznaniem mutacji BRAF V600E stadium IV CRC rocznie w krajach UE. Szacunki te zostały ustalone na podstawie szacunkowej liczby nowo zdiagnozowanych przypadków CRC (499 667), przy czym odsetek przypadków z przerzutami wynosi 25%, a odsetek przypadków z mutacją BRAF V600E wynosi 10% [ESMO 2014, Troiani 2019, WHO-GCO 2018]. Ponadto szacuje się, że w Australii około 306 osób rocznie otrzymuje diagnozę raka jelita grubego w stadium IV z mutacją BRAF V600E. Liczbę tę ustalono na podstawie około 17 000 nowo zdiagnozowanych przypadków raka jelita grubego, z których 18% pacjentów zdiagnozowano jako przerzutowe, a 10% przypadków mCRC było dodatnich pod względem mutacji BRAF V600E [IARC 2018, CCA 2019c]. Ponadto częstość występowania pacjentów z mCRC z mutacjami BRAF V600E została odnotowana w wielu badaniach krajowych (Tab. 5). Częstość występowania mutacji BRAF wydaje się być podobna w różnych regionach geograficznych. Jednak nadal istnieją duże różnice między badaniami krajowymi ze względu na projekt badania, badaną populację i lokalne praktyki dotyczące testowania mutacji BRAF.

Tab. 5. Częstość występowania mutacji BRAF u pacjentów z rakiem jelita grubego podawana w literaturze.

Badanie	Typ badania	Populacja	Kraj	Okres badań	Wielkość próby	Mężczyźni %	Grupa etniczna	Pacjenci z mutacją BRAF %		CI (95%)	
Li 2017	Metaanaliza	CRC	Australia	2005 - 2015	N=13208	NR	Rasa biała/Azjatycka	9,9	11,1	NR	NR
			India					17		NR	
			Włochy					6,3		NR	
			Holandia					NR		NR	
			Chiny					4,4		NR	
			Japonia					6,6		NR	
			Bułgaria					5,7		NR	
			Korea Południowa					4,5		NR	
			USA					12		NR	
			Chorwacja					8,5		NR	
			Szwajcaria					NR		NR	
			Australia					9,9		NR	
Kafatos 2017	Metaanaliza	CRC	Czechy I	2012 - 2015	N=2561	NR	NR	14,3	5,8	(6,4-6,2)	(2,7-9,9%)
			Czechy II					3,1		(0,1-6,2)	
			Czechy III					8,9		(2,5-1,2)	
			Bliski Wschód I (Algieria, Arabia Saudyjska, Zjednoczone Emiraty Arabskie, Liban, Kuwejt, Bahrajn)					3,8		(0,8-0,8)	
			Polska I					7,4		(2,1-7,9)	
			Polska II					2,7		(0,7-6,7)	

Badanie	Typ badania	Populacja	Kraj	Okres badań	Wielkość próby	Mężczyźni %	Grupa etniczna	Pacjenci z mutacją BRAF %		CI (95%)	
			Czechy I					14,3		(6,4-6,2)	
Seppala 2015	Badanie obserwacyjne	mCRC	Finlandia	2000-2010	N=762	34	NR	12,3		NR	
Negru 2014	Badanie obserwacyjne	CRC	Grecja	2013	N=2425	NR	Grecka / Rumuńska	12,4		NR	
Brandstedt 2014	Badanie obserwacyjne	CRC	Szwecja	1991- 2008	N=584	47,9	NR	14,4		NR	
Bessa 2008	Badanie obserwacyjne	CRC	Hiszpania	2000-2001	N=119	60,5	NR	18,5		NR	
Moreira 2015	Badanie obserwacyjne	CRC	Hiszpania	2015	N=165	37,8	NR	22,4		NR	
Smeby 2018	Badanie obserwacyjne	mCRC	Norwegia	1993- 2014	N= 1197	23,4	NR	20,2		NR	
Christensen 2018	Badanie obserwacyjne	mCRC	Dania	2005-2008	N= 448	50	NR	6,7		NR	
Blaker 2018	Badanie obserwacyjne	mCRC	Niemcy	2003-2010	N= 1995	57,6	NR	8,2		NR	
Kayhanian 2018	Badanie obserwacyjne	mCRC	Wielka Brytania	2010-2014	N= 503	37,2	NR	8,5		NR	
Uvírova 2015	Badanie obserwacyjne	mCRC	Czechy	2008-2014	N= 428	64,7	NR	18,5		NR	
Price 2016	Badanie obserwacyjne	CRC	Australia	2013	N=3693	NR	NR	12,7		NR	
Peeters 2015	RCT	RAS-WT mCRC	36 różnych krajów	2006 -2008	N= 421	55,6	95% rasa biała	11		NR	

Badanie	Typ badania	Populacja	Kraj	Okres badań	Wielkość próby	Mężczyźni %	Grupa etniczna	Pacjenci z mutacją BRAF %	CI (95%)
Richman 2009	RCT	Zaawansowany CRC	Wielka Brytania	2000- 2003	N= 711	NR	NR	7,9	NR

NR - nie odnotowano (ang. *not reported*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); CRC - rak jelita grubego (ang. *colorectal cancer*); mCRC - przerzutowy rak jelita grubego (ang. *metastatic colorectal cancer*); RCT - randomizowane badanie kontrolowane (ang. *randomised controlled trial*); RAS-WT - mutacja RAS dzikiego typu (ang. *RAS wild-type*).

Rak jelita grubego jest drugim najdroższym nowotworem w Europie pod względem kosztów bezpośrednich, szacowanych na 5,57 miliarda euro rocznie w 2009 roku. Szacuje się, że CRC kosztuje społeczeństwo UE 13,1 miliarda euro rocznie (2009), co stanowi 10% całkowitych kosztów nowotworów w UE w tym samym roku i oczekuje się, że obciążenie to wzrośnie [Luengo-Fernandez 2013] ze względu na spodziewany wzrost zachorowalności na CRC wywołany różnymi czynnikami, takimi jak starzenie się społeczeństwa, zmiany w diecie, częstsze diagnozowanie i poprawa wskaźników przeżywalności [Ouakrim 2015].

W ciągu ostatnich 20 lat w Polsce co roku stwierdzano średnio 16,8 tys. nowych zachorowań, z czego 9,3 tys. przypadków choroby rozpoznawano wśród mężczyzn, a 7,5 tys. wśród kobiet. Jednocześnie częstość zachorowań na ten nowotwór w Polsce stale rośnie – na początku XXI wieku raportowano 11,5 tys. nowych przypadków raka jelita grubego, a w 2022 r. – aż 18,8 tys., co oznacza, że zachorowała jedna na 2 tys. osób [onkologia.gov].

W Polsce, podobnie jak w większości krajów na świecie, współczynniki zachorowalności są niższe u kobiet niż u mężczyzn [onkologia.gov].

Pandemia COVID-19 miała znaczący wpływ na współczynnik zachorowań na raka jelita grubego, która wiązała się z opóźnieniami w rutynowej opiece, co przekładało się na spadek liczby obserwowanych w tym okresie zachorowań [onkologia.gov].

Dane epidemiologiczne dla Polski oszacowano w oparciu o Mapy Potrzeb Zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, które raportują dane za 2019 rok [MPZ]. Zgodnie z tymi danymi, zapadalność na nowotwór złośliwy jelita grubego i odbytnicy wyniosła 24 277 (63/100 000), w tym 10 273 (52/100 000) wśród kobiet i 14 004 (75/100 000) wśród mężczyzn. Z jego powodu zmarło łącznie 17 768 (46/100 000) osób (Tab. 6).

Co więcej, nowotwór złośliwy jelita grubego i odbytnicy wiąże się z dużym obciążeniem, zarówno dla pacjenta, jak i jego opiekuna. Obciążenie chorobą wyrażone jako współczynnik DALY (ang. *disability adjusted life-years*), określający lata życia skorygowane niesprawnością szacuje się w Polsce na 350 819. Lata życia spędzone w stanie niepełnosprawności (YLD, ang. *years lived with disability*) oszacowano na 9 981, natomiast utracone lata życia (YLL, ang. *years of life lost*) na 340 839 (Tab. 6) [MPZ].

Tab. 6. Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ - dane za 2019 r.

	Wartości bezwzględne			Wartości na 100 000 os.		
	K	M	K + M	K	M	K + M
Epidemiologia						
zapadalność	10 272,92	14 003,65	24 276,57	51,8	75,3	63,2
chorobowość	41 077,72	57 696,96	98 774,68	207,2	310,1	257,0
zgony	8 039,31	9 728,55	17 767,86	40,5	52,3	46,2
Obciążenie chorobą						
DALY	144 624,61	206 194,69	350 819,30	729,5	1 108,1	912,8
YLD	4 136,85	5 843,70	9 980,55	20,9	31,4	26,0
YLL	140 487,75	200 350,98	340 838,75	708,6	1 076,7	886,8
DALY (ang. <i>disability adjusted life-years</i>) - lata życia skorygowane niesprawnością; YLD (ang. <i>years lived with disability</i>) - lata życia spędzone w stanie niepełnosprawności; YLL (ang. <i>years of life lost</i>) - utracone lata życia; K - kobiety; M - mężczyźni.						

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie mCRC

Opublikowano szereg wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia pacjentów z mCRC, które mają zastosowanie w poszczególnych regionach: wytyczne ESMO w Europie, NCCN w Stanach Zjednoczonych, Cancer Council Australia (CCA) w Australii oraz różne wytyczne krajowe, np. AIOM (włoskie), TNCD (francuskie), SEOM (hiszpańskie), NICE (brytyjskie) i GGPO (niemieckie).

Zgodnie z wytycznymi ESMO i CCA cele leczenia pacjentów z mCRC zależą od statusu resekcji guza pierwotnego pacjenta (tj. choroby przerzutowej możliwej do resekcji lub niemożliwej do resekcji). Stan guza pierwotnego ocenia się na podstawie istotnych czynników związanych z charakterystyką guza i choroby, takich jak obraz kliniczny i wzorce biologiczne guza (np. obciążenie nowotworowe, stadium guza, lokalizacja, ekspresja biomarkerów, status mutacji) [CCA 2018, ESMO mCC 2024]. Obciążenie nowotworowe, lokalizacja przerzutów i guza pierwotnego lub zbliżające się objawy związane z guzem pierwotnym będą wyznaczać strategię leczenia [ESMO mCC 2023]. Czynniki te określa się poprzez stopień zaawansowania CRC i identyfikację mutacji w momencie rozpoznania mCRC, zgodnie z wytycznymi ESMO i australijskimi [CCA 2018, ESMO mCC 2024].

Ostatecznie pacjenci z mCRC z guzami nieoperacyjnymi zostaną podzieleni na grupy w zależności od tego, czy ich guzy są z mutacją RAS-WT, RAS czy BRAF (Rys. 10). Identyfikacja statusu mutacji RAS i BRAF służy do dalszego określenia strategii leczenia [ESMO mCC 2024]. Testy dotyczące mutacji BRAF omówiono w rozdziale 2.3.1.

Oprócz biologii nowotworu, wytyczne ESMO zalecają, aby cele leczenia pacjentów z mCRC były również klasyfikowane jako klinicznie odpowiednie lub nieodpowiednie. Ta wstępna ocena jest przeprowadzana w celu przypisania pacjentów do bardziej intensywnego lub mniej intensywnego podejścia terapeutycznego, ponieważ pacjenci nieodpowiedni mają trudności z tolerowaniem agresywnych terapii. Poziom sprawności pacjentów ustala się na podstawie ich stanu zdrowia i cech takich jak wiek, stan sprawności, współistniejących chorób narządów, a także uwzględnia się nastawienie pacjenta, jego oczekiwania i preferencje. Wytyczne ESMO definiują pacjentów klinicznie zdolnych do leczenia jako tych, którzy mają liczne przerzuty, wykazują objawy związane z nowotworem i są w stanie wytrzymać intensywną terapię. Wytyczne ESMO opierają się na konsensusie zwanym algorytmem leczenia z Zurychu, który rozróżnia strategię postępowania w zależności od statusu mutacji (Rys. 10) [ESMO mCC 2024].

W oparciu o klasyfikacje biologii nowotworów i czynniki związane z pacjentem, cele leczenia pacjentów są następujące [ESMO mCC 2024]:

- A. Pacjenci z guzami kwalifikującymi się do resekcji:
 - 1. Natychmiastowa resekcja w celu uzyskania „braku objawów choroby”.
 - 2. Chemioterapia okołoperacyjna, a następnie resekcja w celu uzyskania „braku objawów choroby”.
- B. Pacjenci, u których stwierdzono klinicznie nieoperacyjną chorobę przerzutową:

- a) Choroby współistniejące i przerzuty niepoddające się leczeniu radykalnemu.
- b) Pacjenci słabi i w podeszłym wieku.
- c) Mutacja RAS-typ dziki i BRAF-typ dziki.
- d) Mutacja RAS.
- e) Mutacja BRAF.
- f) Obecność dMMR/MSI-H.

1. Cytoredukcja (zmniejszenie guza), przekształcenie choroby w stan umożliwiający resekcję oraz przedłużenie przeżycia pacjentów, u których wskazane jest intensywne leczenie (tj. pacjentów z agresywną biologią i/lub ciężkimi objawami).
2. Szybkie zmniejszenie obciążenia nowotworowego u pacjentów wymagających intensywnego leczenia (z powodu zagrożenia klinicznego, takiego jak dysfunkcja narządów lub ciężkie objawy).
3. Kontrola choroby u pacjentów, którzy nie tolerują intensywnego leczenia lub u pacjentów bezobjawowych, u których nie występuje zagrożenie kliniczne.

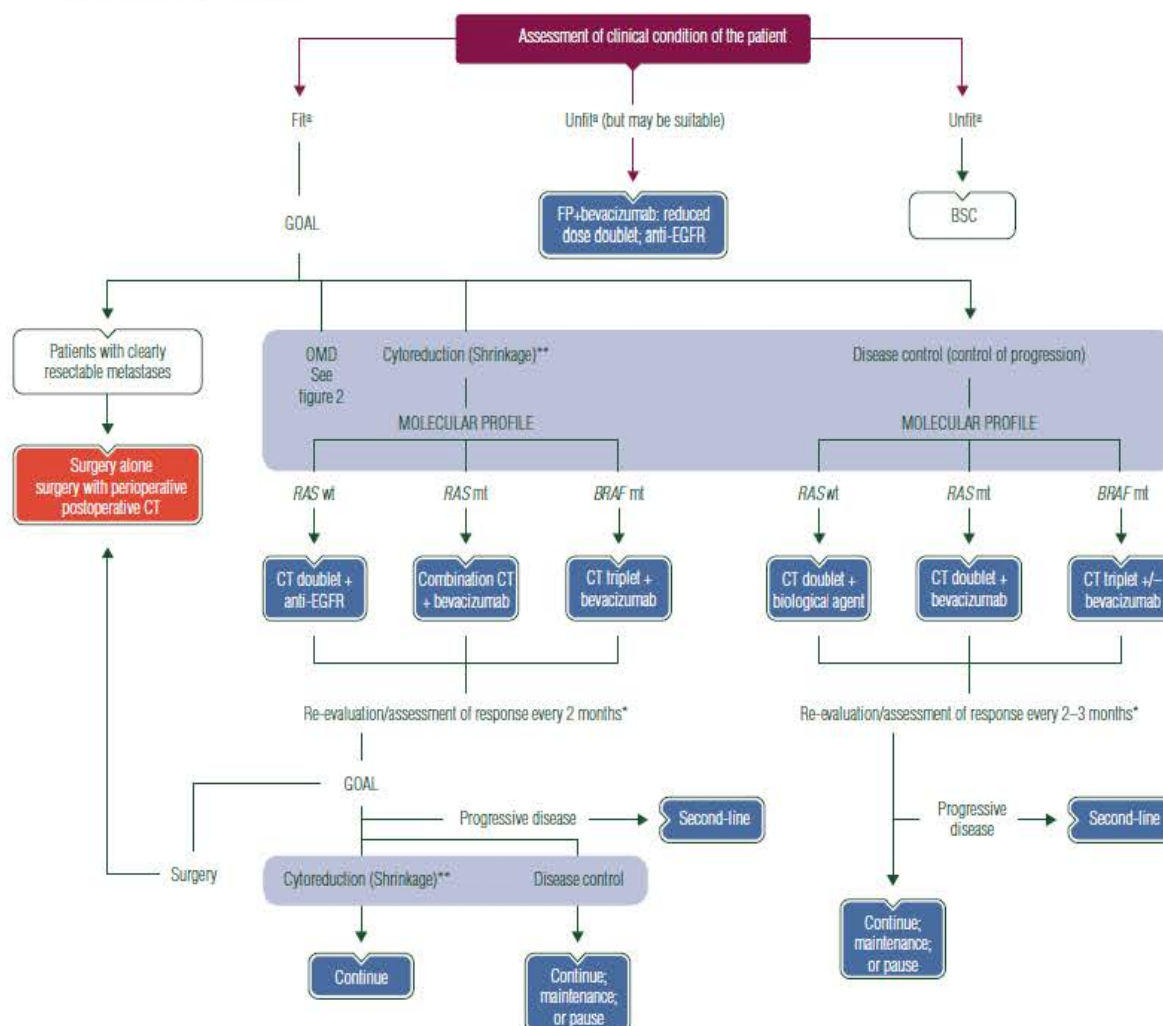
C. Pacjenci, u których stwierdzono kliniczną niezdolność do leczenia z powodu nieoperacyjnej choroby przerzutowej:

1. Opieka paliatywna jest świadczona przy użyciu najlepszej opieki wspomagającej.

W przypadku tych pacjentów, którzy są w dobrej kondycji klinicznej, ale mają nieoperacyjną chorobę przerzutową, wytyczne ESMO przedstawiają typową sekwencję leczenia „ciągłej opieki” w następujący sposób [ESMO mCC 2024]:

- Pierwsza linia terapii indukcyjnej trwająca około 4-6 miesięcy.
- Terapia podtrzymująca lub brak leczenia po resekcji i/lub ablacji po leczeniu pierwszego rzutu przez 4-6 miesięcy.
- Ponowne wprowadzenie po 3 miesiącach (lub leczenie po progresji).
- Leczenie drugiego rzutu przez 5-7 miesięcy.
- Przerwa w leczeniu przed rozpoczęciem kolejnego rzutu.
- Leczenie trzeciego rzutu przez około 3 miesiące.
- Potencjalnie czwarty rzut.
- Kilka miesięcy ponownego podania leczenia indukcyjnego lub leczenia pierwszego rzutu.
- Kilka miesięcy najlepszej opieki wspomagającej.

Rys. 10. Algorytm postępowania zatwierdzony przez wytyczne ESMO [ESMO Consensus 2016].



BSC - najlepsza opieka wspomagająca (ang. *best supportive care*); CT - chemioterapia (ang. *chemotherapy*); EGFR - receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*); FP - fluoropirymidyna (ang. *fluoropyrimidine*); mt - mutacja (ang. *mutant*); NED - brak objawów choroby (ang. *no evidence of disease*); OMD - choroba oligoprzerzutowa (ang. *oligometastatic disease*); wt - dziki typ (ang. *wild-type*). a Pacjenci ocenieni jako zdolni lub niezdolni do pracy na podstawie stanu zdrowia, niezwiązanego z chorobą nowotworową.

*Po dwóch ponownych ocenach należy rozważyć leczenie podtrzymujące. **[A] Obejmuje dwie podgrupy: (1) osoby, dla których odpowiednie jest intensywne leczenie mające na celu cyto-redukcję (zmniejszenie guza) i przekształcenie choroby w stan umożliwiający resekcję; (2) osoby, które wymagają intensywnego leczenia, chociaż nigdy nie będą mogły przejść resekcji lub LAT, ponieważ wymagają szybkiego zmniejszenia obciążenia nowotworowego ze względu na zbliżające się zagrożenie kliniczne, zbliżającą się dysfunkcję narządów lub poważne objawy.

Pomimo gorszego rokowania w porównaniu z innymi podgrupami mutacji, obecnie nie ma konkretnej terapii wskazanej dla pacjentów z mCRC z mutacją BRAF V600E [ESMO Consensus 2016, CCA 2018, AIOM 2020, TNCD 2019, NICE Dec 2014, Aranda 2015, GGPO 2017]. Leczenie stosowane obecnie w przypadku mutacji BRAF V600E jest niezależne od statusu mutacji pacjenta. W Europie leczenie anty-EGFR, takie jak cetuksymab, stosuje się w populacji z mutacją BRAF V600E, wskazanej w przypadku typu dzikiego RAS, którego podkategorią jest mutacja BRAF. Cetuksymab jest obecnie stosowany w Europie szczególnie po wcześniejszym leczeniu systemowym. Dane kliniczne dotyczące opcji terapeutycznych przeznaczonych specjalnie dla pacjentów z mCRC z mutacją BRAF V600E są skąpe [ESMO Consensus 2016, CCA

2018, AIOM 2020, TNCD 2019, NICE Dec 2014, Aranda 2015, GGPO 2017] Standardowe terapie stosowane w mCRC nie wykazują skuteczności u pacjentów z mCRC z mutacją BRAF V600E [ESMO Consensus 2016, Morris 2014, Seligmann 2017, Ursem 2018, Ducreux 2019, Rowland 2015, Pietrantonio 2015, Benson 2019, Stintzing 2017]. W związku z tym aktualne wytyczne i praktyka kliniczna są niejednolite w poszczególnych krajach europejskich i Australii i opierają się wyłącznie na ograniczonych dowodach klinicznych. W wytycznych ESMO z 2022 r. enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem jest obecnie zalecany jako najlepsza opcja w leczeniu drugiego rzutu u pacjentów z mCRC z mutacją BRAF V600E, którzy byli wcześniej leczeni [ESMO mCC 2023].

Leczenie mCRC z mutacją BRAF V600E

Jak wspomniano wcześniej (rozdział 2.3.1), krajowe wytyczne europejskie (tj. ESMO, Wielka Brytania, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania), wytyczne amerykańskiej sieci National Comprehensive Cancer Network (NCCN) oraz wytyczne australijskie **zalecają ocenę statusu mutacji BRAF wraz ze statusem mutacji RAS u wszystkich pacjentów w momencie rozpoznania mCRC** [ESMO Consensus 2016, CCA 2018, AIOM 2020, TNCD 2019, GGPO 2017].

W przypadku leczenia pierwszego rzutu pacjentów z mCRC z mutacją BRAF, wytyczne ESMO z 2022 r. sugerują stosowanie podwójnych schematów chemioterapii, takich jak FOLFOX (5-fluorouracyl, leukoworyna i oksaliplatyna) lub FOLFIRI (5-fluorouracyl, leukoworyna i irynotekan), z dodatkiem lub bez dodatku bewacyzumabu, przeciwciała anty-VEGF. W wybranych przypadkach, szczególnie gdy celem jest zmniejszenie stopnia zaawansowania nowotworu lub w przypadku nowotworów prawej części jelita grubego z mutacjami BRAF V600E, można rozważyć zastosowanie bardziej intensywnej potrójnej chemioterapii, takiej jak FOLFOXIRI (5-fluorouracyl, leukoworyna, oksaliplatyna i irynotekan), z dodatkiem bewacyzumabu lub bez niego. Jednak podwójna chemioterapia w połączeniu z bewacyzumabem może zapewnić podobne wyniki przy potencjalnie mniejszej toksyczności [ESMO mCC 2023].

Z wytycznych ESMO: W przypadku pacjentów z mCRC z mutacją BRAF V600E, którzy byli wcześniej leczeni, jako **najlepszą opcję w drugiej linii leczenia zaleca się stosowanie enkorafenibu w połączeniu z cetuksymabem** [ESMO mCC 2023]. Stanowi to aktualizację wytycznych ESMO z 2018 r., w których jako opcję drugiej linii zalecano chemioterapię skojarzoną (FOLFIRI) z lekiem anty-VEGF, którym może być aflibercept lub ramucirumab [Ducreux 2019]. Jednak dowody wskazują, że skuteczność chemioterapii w połączeniu z lekami anty-VEGF jest ograniczona u pacjentów z mCRC z mutacją BRAF. W rezultacie najnowsze wytyczne ESMO z 2024 r. podkreślają, że bardziej odpowiednimi opcjami są terapie anty-BRAF i anty-EGFR [ESMO mCC 2024]. Ponadto schematy chemioterapii są mniej skuteczne u pacjentów z BRAF V600E w porównaniu z innymi typami mutacji w mCRC [Morris 2014, Seligmann 2017, Ursem 2018].

Amerykańska organizacja NCCN **zaleca połączenie enkorafenibu z cetuksymabem lub panitumumabem** jako terapię ukierunkowaną na biomarkery u pacjentów z mCRC z mutacją BRAF V600E w ramach terapii drugiego rzutu lub kolejnej opcji terapeutycznej po wcześniejszym leczeniu preparatem FOLFOX/CAPEOX w ciągu ostatnich 12 miesięcy jako leczenie początkowe [NCCN 2025].

W przypadku pacjentów z mCRC z mutacją BRAF V600E, **którzy byli wcześniej leczeni, jako najlepszą opcję trzeciej linii leczenia zaleca się stosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem [ESMO mCC 2024].**

W wytycznych ESMO z 2024 r. dla pacjentów z mCRC z mutacją BRAF V600E, którzy byli wcześniej leczeni, jako najlepszą opcję terapii trzeciej linii zaleca się stosowanie encorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem. Inne opcje leczenia obejmują skojarzenie triflurydyny i typiracylu z bewacyzumabem lub bez niego lub regorafenibu [ESMO mCC 2024]. W rozdziale 2.7 podsumowano wytyczne ESMO i NCCN.

2.6.1 1L leczenia mCRC

Australijskie wytyczne zalecają, aby typową chemioterapią pierwszego rzutu dla większości pacjentów z mCRC były:

- Podwójna terapia cytotoksyczna (dla większości pacjentów).
- Monoterapia fluoropirymidyną (u wybranych pacjentów, którzy nie są w stanie tolerować agresywnego leczenia).
- Potrójna terapia cytotoksyczna (u wybranych pacjentów o doskonałym stanie sprawności).

Chemioterapia cytotoksyczna stanowi podstawę leczenia farmakologicznego mCRC i obejmuje konwencjonalne środki cytotoksyczne inne niż 5-FU, a także środki biologiczne ukierunkowane na angiogenezę (anty-czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego [VEGF]) i anty-EGFR. Zgodnie z wytycznymi ESMO, NCCN i australijskimi wytycznymi, kombinacje chemioterapii powszechnie stosowane w leczeniu mCRC obejmują: [ESMO Consensus 2016, CCA 2018]

- Fluorouracyl (5-FU) i leukoworyna (LV).
- Leukoworyna wapniowa (kwas folinowy), 5-FU i oksaliplatyna (FOLFOX).
- Leukoworyna wapniowa (kwas folinowy), 5-FU i chlorowodorek irynotekanu (FOLFIRI).
- Lewokoworyna wapniowa (kwas folinowy), 5-FU, oksaliplatyna i chlorowodorek irynotekanu (FOLFOXIRI).
- Kapecytabina plus oksaliplatyna (XELOX), zwana również CAPOX.
- Kapecytabina plus chlorowodorek irynotekanu (XELIRI).

Wytyczne australijskie wskazują, że u pacjentów, którzy są w stanie tolerować chemioterapię, preferowana jest chemioterapia skojarzona (FOLFOX, XELOX [zwana również CAPOX] lub FOLFIRI) zamiast sekwencyjnej terapii jednym lekiem w początkowym leczeniu mCRC. Terapia skojarzona powinna być stosowana, gdy celem leczenia jest znaczna redukcja masy nowotworowej, a w szczególności u pacjentów z ograniczonymi przerzutami do wątroby, które mogą stać się operacyjne [CCA 2018].

Leki biologiczne są zazwyczaj wskazane w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z mCRC, chyba że istnieją przeciwwskazania, na przykład w przypadku obniżonej czynności narządów, złego stanu ogólnego lub niewydolności sercowo-naczyniowej. Zgodnie z wytycznymi ESMO

i australijskimi wybór leków biologicznych zależy od statusu mutacji: [CCA 2018, ESMO mCC 2024]

- W przypadku pacjentów z guzami RAS-WT, u których celem jest cytoredukcja, preferowaną opcją jest cytotoksyczna chemioterapia skojarzona (FOLFOX/FOLFIRI) w połączeniu z przeciwciałem EGFR (cetuksymab lub panitumumab), zwłaszcza u pacjentów z guzami pierwotnymi po lewej stronie. U pacjentów, u których celem jest kontrola choroby, w chemioterapii skojarzonej można stosować dowolny środek biologiczny [CCA 2018]. W przypadku pacjentów z chorobą RAS-MT lub pacjentów z mutacjami BRAF w guzie zaleca się stosowanie przeciwciała VEGF (bewacyzumab) w połączeniu z podwójną chemioterapią cytotoksyczną (FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI) oraz FOLFOXIRI w przypadku mutacji BRAF [CCA 2018, ESMO mCC 2024]. W przypadku choroby RAS-MT zaleca się połączenie podwójnej chemioterapii cytotoksycznej z bewacyzumabem lub bez niego lub potrójną chemioterapię z bewacyzumabem lub bez niego. U pacjentów z nowotworem z mutacją BRAF należy wziąć pod uwagę lokalizację nowotworu w lewej lub prawej części okrężnicy (patrz rozważania dotyczące lokalizacji w wytycznych poniżej).

Oprócz chemioterapii skojarzonej, u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do agresywnego leczenia lub mają słaby stan ogólny lub istotne choroby współistniejące, można zastosować terapię opartą na fluoropirymidynie w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem [ESMO Consensus 2016,76]. Australijskie wytyczne wskazują, że monoterapię tę można również rozważyć u pacjentów z niewielką chorobą nieoperacyjną i zalecają monoterapię kapecytabiną, ponieważ jest to skuteczny schemat leczenia pierwszego rzutu, gdy wskazane jest stosowanie samych fluoropirymidyn [CCA 2018].

Intensywna cytotoksyczna terapia potrójna FOLFOXIRI z dodatkiem lub bez dodatku bewacyzumabu może być rozważana jako terapia pierwszego rzutu u wybranych pacjentów [ESMO Consensus 2016, CCA 2018,76]. Australijskie wytyczne opisują tych pacjentów jako osoby o doskonałym stanie sprawności fizycznej, bez istotnych chorób współistniejących, w młodszej wieku, z większym obciążeniem nowotworowym, u których celem jest cytoredukcja, a także u sprawnych pacjentów z BRAF MT mCRC [CCA 2018].

Uwzględnienie lokalizacji nowotworu w wytycznych:

Wytyczne ESMO, australijskie i niemieckie zalecają konkretne opcje leczenia w zależności od lokalizacji guza pierwotnego [ESMO Consensus 2016, CCA 2018, GGPO 2017].

W przypadku CRC po lewej stronie należy rozważyć wstępną chemioterapię skojarzoną i terapię anti-EGFR, jeśli jest to wskazane. Alternatywne opcje pozostają odpowiednie w zależności od preferencji pacjenta i chorób współistniejących [ESMO Consensus 2016, CCA 2018, GGPO 2017].

W przypadku pacjentów z CRC po prawej stronie należy rozważyć wstępną chemioterapię skojarzoną z dodatkiem lub bez dodatku leków anti-VEGF. Wstępna chemioterapia z dodatkiem leków anti-EGFR może nadal odgrywać rolę w przypadku raka jelita grubego po prawej stronie, gdzie celem leczenia jest zmniejszenie stopnia zaawansowania nowotworu w celu umożliwienia resekcji, biorąc pod uwagę lepszą odpowiedź na leczenie lekami anti-EGFR [ESMO Consensus 2016, CCA 2018, GGPO 2017].

2.6.2 2L leczenia mCRC

Wytyczne ESMO, NCCN i australijskie zalecają, aby u pacjentów, u których strategia pierwszego rzutu zawiodła, zastosować terapię drugiego rzutu i wznowić ją w przypadku pojawienia się objawów radiologicznych lub pierwszych objawów progresji choroby. Wytyczne ESMO, NCCN i australijskie określają, że leczenie drugiego rzutu należy zawsze rozważyć u pacjentów w dobrej kondycji klinicznej [CCA 2018, ESMO mCC 2024, NCCN 2025].

Wybór leczenia drugiego rzutu zależy od leczenia zastosowanego w ramach terapii pierwszego rzutu. Zgodnie z wytycznymi niemieckimi wybór terapii drugiego rzutu powinien opierać się przede wszystkim na skuteczności i skutkach ubocznych poprzedniej terapii [GGPO 2017].

Zgodnie z australijskimi wytycznymi, wybór metody leczenia powinien przebiegać w następujący sposób: [CCA 2018, ESMO mCC 2024]

- Pacjenci, którzy początkowo byli leczeni schematem FOLFIRI, powinni otrzymać schemat FOLFOX.
- Pacjenci, którym zaproponowano schemat FOLFOX, powinni otrzymać schemat zawierający irynotekan, najlepiej FOLFIRI.
- Jeśli bewacyzumab nie był stosowany jako lek biologiczny pierwszego rzutu, należy rozważyć leczenie środkiem antyangiogennym (bewacyzumabem lub afliberceptem) w połączeniu z cytotoksycznym schematem leczenia drugiego rzutu. Stosowanie afliberceptu powinno być ograniczone do połączenia z FOLFIRI u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby podczas leczenia schematem zawierającym oksaliplatynę.
 - Warto zauważyć, że australijskie wytyczne zalecają jedynie połączenie bewacyzumabu z chemioterapią jako alternatywę dla leczenia pierwszego rzutu. Aflibercept nie jest refundowany w Australii [CCA 2018].
- W przypadku pacjentów otrzymujących bewacyzumab w ramach leczenia pierwszego rzutu australijskie wytyczne zalecają wyłącznie połączenie przeciwciał monoklonalnych EGFR z FOLFIRI/irinotekaniem, jeśli mają oni mCRC z RAS-WT (BRAF) [CCA 2018].
- Zarówno wytyczne ESMO, jak i australijskie wskazują, że pacjenci, u których początkowo nastąpiła progresja choroby podczas monoterapii 5-FU i którzy mają odpowiedni stan sprawności, powinni być brani pod uwagę do leczenia schematem zawierającym irynotekan lub oksaliplatynę [ESMO mCC 2024, CCA 2018].

2.6.3 3L+ leczenia mCRC

Po niepowodzeniu wszystkich konwencjonalnych środków lub ich kombinacji, zgodnie z wytycznymi ESMO i australijskimi, do dalszej terapii systemowej kwalifikują się pacjenci, którzy nadal utrzymują odpowiedni stan sprawności i u których nadal uzasadnione jest zastosowanie terapii ukierunkowanej na nowotwór [CCA 2018, ESMO mCC 2024]. Niemniej jednak lekarze muszą rozważyć potencjalne korzyści związane z terapią w stosunku do jej toksyczności.

Zgodnie z australijskimi wytycznymi: [CCA 2018, ESMO mCC 2024]

- U pacjentów z RAS-WT przeciwciała EGFR (cetuksymab i panitumumab) wykazały skuteczność w leczeniu trzeciej linii w połączeniu z cytotoksyczną chemioterapią skojarzoną, jeśli pacjenci nie byli wcześniej leczeni przeciwciałem EGFR. Jednakże, jeśli pacjent jest oporny na jedno z przeciwciał EGFR, nie ma w pełni wyjaśnionych dowodów potwierdzających skuteczność podania alternatywnego przeciwciała EGFR. Alternatywą może być połączenie cetuksymabu z irynotekanem, które u pacjentów opornych na irynotekan jest uważane za bardziej aktywne niż sam cetuksymab.
- U pacjentów z opornym RAS-WT mCRC po leczeniu wszystkimi dostępnymi środkami cytotoksycznymi, bewacyzumabem i przeciwciałami EGFR, zaleca się stosowanie regorafenibu, wielocelowego inhibitora kinazy. Jest on również proponowany jako standardowe leczenie w tej sytuacji u pacjentów z mutacjami RAS i BRAF.
- Alternatywą może być doustny środek cytotoksyczny (Lonsurf®), który łączy analog nukleozydu triflurydynę i chlorowodorek typiracylu.

Zgodnie z wytycznymi ESMO: [ESMO mCC 2024]

- U pacjentów z mCRC z mutacją BRAF V600E, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po drugiej lub kolejnej linii leczenia, zaleca się terapię skojarzoną enkorafenibem i cetuksymabem.
- Triflurydyna-typiracyl-bewacyzumab jest zalecany u pacjentów wcześniej leczonych fluoropirymidynami, oksaliplatyną, irynotekanem i lekami biologicznymi lub we wcześniejszych etapach terapii po niepowodzeniu schematu leczenia oksaliplatyną i irynotekanem.
- Chociaż preferowanym leczeniem jest enkorafenib w połączeniu z cetuksymabem, regorafenib pozostaje alternatywą dla pacjentów, którzy nie mają dostępu do tej terapii celowanej lub jej nie tolerują.

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 09.02.2026 r. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zidentyfikowano dokumenty wytycznych praktyki klinicznej następujących organizacji:

- Narodowy Instytut Onkologii - adaptacja wytycznych NCCN do uwarunkowań polskiego systemu ochrony zdrowia [NSO 2024];
- European Society for Medical Oncology (ESMO) [ESMO 2025];
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [NCCN 2025];

Tab. 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NSO 2024 (Polska)	Zaawansowany lub przerzutowy rak jelita grubego z mutacją BRAF V600E

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<u>2. i kolejna linia leczenia</u> Terapia ukierunkowana na biomarkery w przypadku obecności mutacji BRAF V600E* • Enkorafenib + (cetuksymab lub panitumumab)^Y Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, chyba że wskazano inaczej. Kategorie dowodów i konsensusu NCCN (patrz NCCN 2025)
ESMO 2025 v1.3 (Europa)	Nieoperacyjny, przerzutowy rak jelita grubego z mutacją BRAF V600E <u>2 linia leczenia</u> • W przypadku pacjentów z mCRC z mutacją BRAF V600E, którzy byli wcześniej leczeni, jako najlepszą opcję w leczeniu drugiego rzutu zaleca się stosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem [I, A; ocena ESMO-MCBS v1.1: wynik=4; ESCAT: I-A]. <u>3. i kolejna linia leczenia</u> • W przypadku pacjentów z mCRC z mutacją BRAF V600E, którzy byli wcześniej leczeni, jako najlepszą opcję w trzeciej linii leczenia zaleca się stosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem jeśli wcześniej nie był stosowany [I, A; ocena ESMO-MCBS v2.0: wynik=4; ESCAT: I-A]. • Regorafenib jest zalecany u pacjentów uprzednio leczonych fluoropirymidynami, oksaliplatyną, irynotekanem oraz lekami biologicznymi, jeśli są dostępne, lub we wcześniejszych liniach leczenia po niepowodzeniu schematów z oksaliplatyną i irynotekanem, w zależności od lokalnych decyzji refundacyjnych [I, A; ocena ESMO-MCBS v2.0 wynik=1]. • Triflurydyna-tipiracyl [ocena ESMO-MCBS v2.0 wynik=3] są zalecane u pacjentów wcześniej leczonych fluoropirymidynami, oksaliplatyną, irynotekanem i lekami biologicznymi lub we wcześniejszych etapach terapii po niepowodzeniu schematu leczenia oksaliplatyną i irynotekanem. Dodanie bewacyzumabu do trzeciej lub późniejszej linii leczenia triflurydyną-tipiracylem należy rozważyć, jeśli jest dostępne [triflurydyna-tipiracyl-bewacyzumab: ocena ESMO-MCBS v2.0 wynik=4] [I, A]. • Frukintynib należy rozważyć u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynach, oksaliplatynie i irynotekanem, lekami anty-VEGF oraz lekami anty-EGFR, a także u tych, u których wystąpiła progresja w trakcie leczenia triflurydyną-tipiracylem lub regorafenibem albo którzy nie tolerują tych leków [I, A; ocena ESMO-MCBS v2.0 wynik=3]. <i>Poziomy dowodów</i> I - Dowody pochodzące z co najmniej jednego dużego randomizowanego badania kontrolowanego o dobrej jakości metodologicznej (niskie prawdopodobieństwo wystąpienia błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>II - Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, w przypadku których istnieje podejrzenie stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących heterogeniczność.</i> <i>III - Prospektywne badania kohortowe.</i> <i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne.</i> <i>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i> <i>Stopień rekomendacji</i> <i>A - Silne dowody na skuteczność i znaczną korzyść kliniczną, zdecydowanie zalecane.</i> <i>B - Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane.</i> <i>C - Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalne.</i> <i>D - Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub wskazujące na niekorzystny wynik, ogólnie niezalecane.</i> <i>E - Silne dowody przeciwko skuteczności lub wskazujące na niekorzystny wynik, nigdy nie zalecane.</i>
NCCN 2025 (USA)	Zaawansowany lub przerzutowy rak jelita grubego z mutacją BRAF V600E <u>2. i kolejna linia leczenia</u> Terapia ukierunkowana na biomarkery w przypadku obecności mutacji BRAF V600E • Enkorafenib + (cetuksymab lub panitumumab)[§], • (enkorafenib + [cetuksymab lub panitumumab] + FOLFOX[¶])[†] [kategoria 2B]. Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, chyba że wskazano inaczej. <i>Kategorie dowodów i konsensusu NCCN</i> <i>Kategoria 1 - na podstawie dowodów wysokiego poziomu (≥1 randomizowane badania fazy 3 lub wysokiej jakości, solidne metaanalizy) istnieje jednolity konsensus NCCN (poparcie ≥85% panelu), że interwencja jest właściwa.</i> <i>Kategoria 2A - na podstawie dowodów o niższym poziomie wiarygodności istnieje jednolity konsensus NCCN (poparcie ≥85% panelu), że interwencja jest właściwa.</i> <i>Kategoria 2B - na podstawie dowodów o niższym poziomie wiarygodności istnieje konsensus NCCN (≥50%, ale <85% poparcia panelu), że interwencja jest właściwa.</i> <i>Kategoria 3 - na podstawie dowodów dowolnego poziomu istnieje poważna rozbieżność opinii w NCCN co do tego, czy interwencja jest właściwa.</i>

MCBS, ESMO - skala wielkości korzyści klinicznych w leczeniu nowotworów (ang. *Magnitude of Clinical Benefit Scale*); ESCAT - systematyczna skala opracowana przez Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ESMO), służąca do klasyfikacji molekularnych zmian genetycznych (ang. *ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*).

* Stosowanie terapii biologicznej lub celowanej jest ograniczone przez obecne zasady finansowania leków.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
-----------------------------------	---------------------------

e Należy poważnie rozważyć zaprzestanie stosowania oksaliplatyny po 3-4 miesiącach terapii (lub wcześniej w przypadku niedopuszczalnej neurotoksyczności), przy jednoczesnym utrzymaniu innych środków do momentu progresji choroby. Oksaliplatynę można ponownie wprowadzić, jeśli została odstawiona z powodu neurotoksyczności, a nie progresji choroby.

s W przypadku guzów z mutacją BRAF V600E w leczeniu drugiego rzutu istnieją dowody z badań III fazy wskazujące na większą skuteczność terapii celowanych w porównaniu z FOLFIRI.

t Schemat leczenia BRAF V600E może być podawany wraz z FOLFOX jako kolejna linia terapii, jeśli wcześniej nie stosowano leczenia oksaliplatyną lub schematem ukierunkowanym na BRAF.

¥ W przypadku nowotworów z mutacją BRAF V600E w drugiej linii leczenia istnieją dowody z badań III fazy wskazujące na większą skuteczność terapii celowanych w porównaniu z FOLFIRI.

Podsumowując, zidentyfikowano 3 wytyczne dotyczące postępowania u dorosłych z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym. Spośród nich tylko 1 wytyczne zostały wydane przez polską organizację - Narodowy Instytut Onkologii.

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

Według polskich wytycznych NSO zaleca się połączenie enkorafenibu z cetuksymabem lub panitumumabem jako terapię ukierunkowaną na biomarkery u pacjentów z mCRC z mutacją BRAF V600E w ramach terapii drugiego i kolejnego rzutu. W ramach międzynarodowej współpracy pomiędzy Narodowym Instytutem Onkologii - Państwowym Instytutem Badawczym a The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) opracowano wytyczne adaptowane do uwarunkowań polskiego systemu ochrony zdrowia. Podejście to pozwala na utrzymanie najwyższych standardów opieki onkologicznej, przy jednoczesnym uwzględnieniu specyfiki polskiego systemu i możliwości jego realizacji.

Według europejskich wytycznych ESMO w przypadku pacjentów z mCRC z mutacją BRAF V600E, którzy byli wcześniej leczeni, jako najlepszą opcję w drugiej linii leczenia zaleca się stosowanie enkorafenibu w połączeniu z cetuksymabem. Stanowi to aktualizację wytycznych ESMO z 2018 r., w których jako opcję drugiej linii zalecano chemioterapię skojarzoną (FOLFIRI) z lekiem anty-VEGF, którym może być aflibercept lub ramucirumab [Ducreux 2019]. Jednak dowody wskazują, że skuteczność chemioterapii w połączeniu z lekami anty-VEGF jest ograniczona u pacjentów z mCRC z mutacją BRAF. W rezultacie najnowsze wytyczne ESMO z 2024 r. podkreślają, że bardziej odpowiednimi opcjami są terapie anty-BRAF i anty-EGFR. Ponadto schematy chemioterapii są mniej skuteczne u pacjentów z BRAFV600E-MT w porównaniu z innymi typami mutacji w mCRC [Morris 2014, Seligmann 2017, Ursem 2018]. Najlepszą opcję terapii trzeciej linii stanowi połączenie enkorafenibu z cetuksymabem, natomiast innymi opcjami leczenia są połączenie triflurydyny, typiracylu z bewacyzumabem lub bez niego lub regorafenib.

Zgodnie z wytycznymi NCCN zaleca się połączenie enkorafenibu z cetuksymabem lub panitumumabem jako terapię ukierunkowaną na biomarkery u pacjentów z mCRC z mutacją BRAF V600E w ramach terapii drugiego rzutu lub kolejnej opcji terapeutycznej po wcześniejszym leczeniu preparatem FOLFOX/CAPEOX w ciągu ostatnich 12 miesięcy jako leczenie początkowe. W trzeciej linii leczenia najlepszym rozwiązaniem jest zastosowanie połączenia enkorafenibu i cetuksymabu.

2.8 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z informacją od wnioskodawcy oraz programem lekowym, populację docelową stanowią dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym. Szczegółowe kryteria włączenia opisano w projekcie programu lekowego w Aneksie 1.

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu 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 do obrotu została wydana 2 czerwca 2020 r.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące enkorafenibu i cetuksymabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 8 i Tab. 9 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Leku Braftovi] i [ChPL Leku Erbix®].

Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Braftovi® we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Braftovi, kapsułki twarde, 75 mg, 42 szt.; kod GTIN: 03573994003946
Kod ATC	L01EC03
Substancja czynna	Enkorafenib
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym.
Dawkowanie	<u>Rak jelita grubego (CRC)</u> Enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Enkorafenib jest silnym i wysoce selektywnym, drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy RAF konkurującym z ATP. Obliczono, że połowa maksymalnego stężenia hamującego (IC50) enkorafenibu przeciwko enzymom BRAF V600E, BRAF i CRAF wynosi - odpowiednio - 0,35, 0,47 i 0,30 nM. Okresu półtrwania dysocjacji enkorafenibu wynosił >30 godzin i zapewnia wydłużone zahamowanie aktywności pERK. Enkorafenib powoduje supresję szlaku RAF/MEK/ERK w komórkach nowotworowych z ekspresją kilku zmutowanych form kinazy BRAF (V600E, D i K). W szczególności enkorafenib hamuje rozwój komórek czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600E, D and K oraz rozwój komórek raka jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E w warunkach in vitro i in vivo. Enkorafenib nie hamuje szlaku sygnałowego RAF/MEK/ERK w komórkach z ekspresją BRAF typu dzikiego. <i>W skojarzeniu z cetuksymabem</i>

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

Źródło: ChPL Leku Braftovi

Tab. 9. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Erbitux® we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml, kod GTIN: 05909990035946 Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol.po 20 ml, 05909990035922
Kod ATC	L01XC 06
Substancja czynna	Cetuksymab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym.
Dawkowanie	<u>Rak jelita grubego</u> U pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami cetuksymab stosuje się w skojarzeniu z irynotekaniem. W celu wykrycia receptora EGFR zaleca się korzystanie z laboratoriów stosujących zwalidowane metody laboratoryjne. Danych dotyczących dawkowania irynotekanu należy szukać w informacji o tym leku. Irynotekan zwykle jest stosowany tak, jak podczas ostatnich cykli poprzedniego schematu zawierającego irynotekan. Zaleca się jednak dostosowanie dawkowania irynotekanu zgodnie z informacją o tym leku. Irynotekanu nie wolno podawać wcześniej niż jedną godzinę po zakończeniu wlewu cetuksymabu. Zaleca się kontynuowanie leczenia cetuksymabem do czasu progresji choroby podstawowej.
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR). Szlaki przekazywania sygnałów EGFR związane są z kontrolą przeżycia komórek, progresją cyklu komórkowego, angiogenezą, migracją komórek i inwazją komórkową/przerzutowaniem. Cetuksymab wiąże się z EGFR z powinowactwem od około 5 razy do 10 razy silniejszym niż jego endogenne ligandy. Cetuksymab blokuje wiązanie endogennych ligandów EGFR, powodując zahamowanie czynności receptora. Powoduje to internalizację EGFR i może prowadzić do zmniejszenia ekspresji EGFR. Cetuksymab działa również na efektorowe komórki cytotoksyczne układu immunologicznego, ukierunkowując je na komórki wykazujące ekspresję EGFR (cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał; ang. <i>Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity</i> , ADCC).

3.1.1 Enkorafenib + cetuksymab

3.1.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 10 i Tab. 11 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 10. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego Braftovi®.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 20 września 2018 r. Ostatnie przedłużenie pozwolenia: 23 czerwca 2023 r. Organ wydający pozwolenie: EMA.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Czerniak</u> Enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600. <u>Rak jelita grubego (CRC)</u> Enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe. <u>Niedrobnokomórkowy rak płuc (NDRP)</u> Enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuc z obecnością mutacji BRAF V600E.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania.
Data ostatniej aktualizacji ChPL	05.11.2025 r.

Tab. 11. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego Erbitux®.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 29.06.2004 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.06.2009 r. Organ wydający pozwolenie: EMA.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Erbitux jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dzikiego: • w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie, • w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFOX, • w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatynie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu. Erbitux jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi: • w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie, • w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Kategoria dostępności: produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania. Warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego: nie dotyczy.
Data ostatniej aktualizacji ChPL	28.01.2026 r

Źródło: ChPL Leku Erbitux

3.1.1.2 Zarejestrowane wskazania

Enkorafenib (Braftovi®)

Czerniak

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

Rak jelita grubego (CRC)

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

Niedrobnokomórkowy rak płuc (NDRP)

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

Cetuksymab (Erbitux®)

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

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

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

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

3.1.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Enkorafenib (Braftovi®)

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

Badanie na obecność mutacji w genie BRAF

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

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

Dawkowanie

Rak jelita grubego

Zalecana dawka enkorafenibu wynosi 300 mg (cztery kapsułki 75 mg) raz na dobę, gdy enkorafenib jest stosowany w skojarzeniu z cetuksymabem.

Modyfikacja dawki

Rak jelita grubego

Postępowanie lecznicze w przypadku wystąpienia działań niepożądanych może wymagać zmniejszenia dawki, tymczasowego przerwania stosowania lub zakończenia leczenia (patrz Tab. 12, Tab. 13, Tab. 14).

Zalecenia dotyczące zmniejszenia dawki enkorafenibu są przedstawione w tabeli poniżej.

Tab. 12. Zalecane modyfikacje dawki enkorafenibu stosowanego w skojarzeniu z cetuksymabem w leczeniu jelita grubego.

Poziom dawki	Dawka enkorafenibu stosowanego w skojarzeniu z cetuksymabem
Dawka początkowa	Cztery kapsułki 75 mg (300 mg) raz na dobę
1. redukcja dawki	Trzy kapsułki 75 mg (225 mg) raz na dobę
2. redukcja dawki	Dwie kapsułki (75 mg) 150 mg raz na dobę

Jeśli enkorafenib zostanie odstawiony na stałe, cetuksymab należy odstawić. Jeśli cetuksymab zostanie odstawiony na stałe, enkorafenib należy odstawić.

Czerniak, rak jelita grubego i NDRP

Modyfikacje dawki w przypadku działań niepożądanych podano poniżej oraz w Tab. 13.

Tab. 13. Zalecane modyfikacje dawki enkorafenibu stosowanego w skojarzeniu z binimetynibem lub w skojarzeniu z cetuksymabem w przypadku wybranych działań niepożądanych.

Nasilenie działania niepożądanego ^a	Enkorafenib
Reakcje skórne	
Stopień 2	Należy kontynuować leczenie enkorafenibem. W przypadku nasilenia wysypki lub braku poprawy po 2 tygodniach leczenia należy wstrzymać stosowanie enkorafenibu dopóki nie wystąpi poprawa do stopnia 0 lub 1., a następnie wznowić leczenie w takiej samej dawce.
Stopień 3	Należy wstrzymać podawanie enkorafenibu dopóki nie wystąpi poprawa do stopnia 0 lub 1., a następnie wznowić leczenie w takiej samej dawce, jeśli działanie niepożądane wystąpiło po raz pierwszy lub w zmniejszonej dawce, jeśli działanie niepożądane 3. stopnia wystąpiło po raz kolejny.
Stopień 4	Należy całkowicie odstawić enkorafenib.
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (ang. <i>palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome</i>, PPES)	
Stopień 2	Należy kontynuować stosowanie enkorafenibu i należy włączyć środki wspomagające leczenie, np. leki działające miejscowo. W przypadku braku poprawy po 2 tygodniach pomimo włączenia terapii wspomagającej leczenie, należy wstrzymać podawanie enkorafenibu dopóki nie wystąpi poprawa do stopnia 0 lub 1., a następnie należy wznowić leczenie w takiej samej lub mniejszej dawce.
Stopień 3	Należy wstrzymać stosowanie enkorafenibu i należy włączyć środki wspomagające leczenie, np. leki działające miejscowo, oraz należy przeprowadzać cotygodniową ocenę stanu pacjenta. Należy wznowić stosowanie enkorafenibu w takiej samej lub mniejszej dawce, gdy wystąpi poprawa do stopnia 0 lub 1.
Zapalenie błony naczyniowej oka, w tym zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego	
Stopień 1-3	W przypadku zapalenia błony naczyniowej oka 1. lub 2. stopnia, które nie reaguje na określoną (np. miejscową) terapię okulistyczną lub zapalenia błony naczyniowej oka 3. stopnia, należy wstrzymać leczenie enkorafenibem i powtórzyć badanie okulistyczne po 2 tygodniach. Jeżeli zapalenie błony naczyniowej oka 1. stopnia ulegnie poprawie do stopnia 0, należy wznowić leczenie w takiej samej dawce. Jeżeli zapalenie błony naczyniowej oka stopnia 2. lub 3. ulegnie poprawie do stopnia 0 lub 1., należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. W przypadku braku poprawy w ciągu 6 tygodni należy powtórzyć kontrolne badanie okulistyczne i należy całkowicie odstawić enkorafenib.
Stopień 4	Należy całkowicie odstawić enkorafenib oraz wykonać kontrolne badania okulistyczne.
Wydłużenie odstępu QTc	
QTcF >500 ms i zmiana ≤ 60 ms w stosunku do wartości przed leczeniem	Należy wstrzymać stosowanie enkorafenibu. Należy wznowić przyjmowanie enkorafenibu w mniejszej dawce, gdy QTcF ≤ 500 ms.

Nasilenie działania niepożądanego ^a	Enkorafenib
	Należy zakończyć stosowanie enkorafenibu, jeżeli działanie niepożądane wystąpi więcej niż jeden raz.
QTcF >500 ms i wzrost o >60 ms w stosunku do wartości przed leczeniem	Należy całkowicie odstawić enkorafenib.
Nieprawidłowe wyniki laboratoryjnych badań wątroby	
Stopień 2 (aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] lub aminotransferazy alaninowej [AlAT]) >3x - ≤5x przekraczający górną granicę normy (GGN)	Należy kontynuować leczenie enkorafenibem. W przypadku braku poprawy po 4 tygodniach należy przerwać stosowanie enkorafenibu dopóki nie wystąpi poprawa do stopnia 0 lub 1., bądź do poziomu przed leczeniem/początkowego, a następnie wznowić leczenie w takiej samej dawce.
Pierwsze wystąpienie działania niepożądanego stopnia 3. (AspAT lub AlAT >5x GGN i stężenie bilirubiny we krwi >2x GGN)	Należy wstrzymać leczenie enkorafenibem na okres do 4 tygodni. - W przypadku poprawy do stopnia 0 lub 1. bądź do poziomu początkowego, należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. - W przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić enkorafenib.
Pierwsze wystąpienie działania niepożądanego stopnia 4. (AspAT lub AlAT >20 GGN)	Należy wstrzymać leczenie enkorafenibem na okres do 4 tygodni. - W przypadku poprawy do stopnia 0 lub 1. bądź do poziomu początkowego, należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. - W przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić enkorafenib. Bądź należy całkowicie odstawić enkorafenib.
Nawracające działanie niepożądane stopnia 3. (AspAT lub AlAT >5x GGN i stężenie bilirubiny we krwi >2x GGN)	Należy rozważyć całkowite odstawienie enkorafenibu.
Nawracające działanie niepożądane stopnia 4. (AspAT lub AlAT >20 GGN)	Należy całkowicie odstawić enkorafenib.

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

Tab. 14. Zalecane modyfikacje dawki enkorafenibu stosowanego w skojarzeniu z binimetynibem lub w skojarzeniu z cetuksymabem w przypadku innych działań niepożądanych.

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

Czas trwania leczenia

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

Pominięte dawki

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

Wymioty

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

Cetuksymab (Erbitux®)

Erbitux musi być podawany pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. W czasie wlewu i przynajmniej przez godzinę po jego zakończeniu konieczne jest ścisłe monitorowanie stanu pacjenta. Musi być zapewniona dostępność sprzętu resuscytacyjnego.

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

Rak jelita grubego

U pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami cetuksymab stosuje się w skojarzeniu z chemioterapią lub w monoterapii (patrz punkt 5.1). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Erbitux wymagane jest potwierdzenie statusu genów RAS (KRAS i NRAS) typu dzikiego. Status mutacji powinien zostać określony przez doświadczone laboratorium za pomocą zwalidowanych metod testowych oznaczania mutacji w genach KRAS i NRAS (eksony 2, 3 i 4).

Erbitux można podawać w schemacie dawkowania co tydzień lub co dwa tygodnie.

Schemat dawkowania co tydzień

Erbitux 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

Erbitux podawany jest raz co dwa tygodnie. Każda dawka wynosi 500 mg cetuksymabu na m² powierzchni ciała.

Danych dotyczących dawkowania lub zalecanej modyfikacji dawkowania równocześnie stosowanych chemioterapeutyków należy szukać w informacji o tych lekach. Nie wolno ich podawać wcześniej niż po upływie jednej godziny od zakończenia wlewu cetuksymabu.

Zaleca się kontynuowanie leczenia cetuksymabem do czasu progresji choroby podstawowej.

Szczególne grupy pacjentów

Dotychczas stosowanie leku badano jedynie u pacjentów z odpowiednią czynnością nerek i wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania cetuksymabu u pacjentów z wcześniej istniejącymi zaburzeniami hematologicznymi. U osób w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawkowania, jednakże dane dotyczące stosowania u pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone.

Dzieci i młodzież

Stosowanie cetuksymabu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w zarejestrowanych wskazaniach.

Sposób podawania

Erbitux 5 mg/ml jest podawany dożylnie za pomocą pompy infuzyjnej, wlewu kroplowego lub pompy strzykawkowej.

Dawkę początkową należy podawać powoli, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją. Zalecany czas wlewu wynosi 120 minut. Przy kolejnym podaniu cetuksymabu szybkość infuzji nie może przekraczać 10 mg na minutę.

Jeśli pierwsza infuzja jest dobrze tolerowana, zalecany czas trwania infuzji dla schematu dawkowania 250 mg/m² pc. co tydzień wynosi 60 minut, a zalecany czas trwania infuzji dla schematu dawkowania 500 mg/m² pc. co dwa tygodnie wynosi 120 minut.

3.1.1.4 Mechanizm działania

Enkorafenib (Braftovi®)

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych.

Kod ATC: L01EC03

Mechanizm działania

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

W skojarzeniu z cetuksymabem

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

Cetuksymab (Erbix®)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.

Kod ATC: L01FE01

Mechanizm działania

Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR).

Szlaki sygnałów przekazywanych przez EGFR związane są z kontrolą przeżycia komórek, progresją cyklu komórkowego, angiogenezą, migracją komórek i inwazją komórkową/przerzutowaniem.

Cetuksymab wiąże się z EGFR z powinowactwem od około 5- do 10 razy silniejszym niż jego endogenne ligandy. Cetuksymab blokuje wiązanie endogennych ligandów EGFR, powodując zahamowanie czynności receptora. Indukuje to internalizację EGFR i może prowadzić do zmniejszenia ekspresji EGFR. Cetuksymab działa również na efektorowe komórki cytotoksyczne układu immunologicznego, ukierunkowując je na komórki wykazujące ekspresję EGFR (cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał; ang. *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC).

3.1.1.5 Przeciwwskazania

Enkorafenib (Braftovi®)

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Cetuksymab (Erbix®)

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

Stosowanie produktu Erbitux w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatynę jest przeciwwskazane u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (ang. metastatic colorectal cancer, mCRC) z mutacją genów RAS lub u pacjentów, u których status genów RAS w mCRC jest nieznany.

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

3.1.1.6 Przedawkowanie

Enkorafenib (Braftovi®)

Objawy

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

Postępowanie

Nie ma specjalnej metody leczenia przedawkowania. Ponieważ enkorafenib wiąże się z białkami osocza w umiarkowanym stopniu, hemodializa będzie najprawdopodobniej nieskuteczna jako metoda leczenia przedawkowania produktu leczniczego. Nie jest znane żadne antidotum na enkorafenib. W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie enkorafenibem i monitorować czynność nerek oraz stan pacjenta pod kątem działań niepożądanych. Należy włączyć leczenie objawowe i wspomagające stosownie do potrzeb.

Cetuksymab (Erbitux®)

Doświadczenie dotyczące podawania cotygodniowych dawek większych niż 250 mg/m² pc. lub podawania co dwa tygodnie dawek większych niż 500 mg/m² pc. jest ograniczone. W badaniach klinicznych z dawkami do 700 mg/m² podawanymi co 2 tygodnie profil bezpieczeństwa był zgodny z opisanym w rozdziale 3.1.1.7.

3.1.1.7 Działania niepożądane

Enkorafenib (Braftovi®)

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania enkorafenibu (450 mg doustnie raz na dobę) w skojarzeniu z binimetynibem (45 mg doustnie dwa razy na dobę) określono w zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa (ang. *integrated safety population*, ISP) liczącej 372 pacjentów, w tym pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z obecnością mutacji BRAF V600 oraz zaawansowanym NDRP z obecnością mutacji BRAF V600E (określanych dalej jako: „grupa Combo 450 ISP”). W grupie Combo 450 ISP 274 pacjentów otrzymywało

skojarzone leczenie nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600 (w ramach dwóch badań II fazy (CMEK162X2110 i CLGX818X2109) i jednego badania III fazy (CMEK162B2301, część 1)), a 98 pacjentów skojarzone leczenie zaawansowanego NDRP z obecnością mutacji BRAF V600E (jedno badanie II fazy (ARRAY-818-202)).

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

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

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

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

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

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

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

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

Tab. 15. Działania niepożądane.

Częstość występowania	Enkorafenib 300 mg w monoterapii (n=217)	Enkorafenib 450 mg w skojarzeniu z binimetynibem (n=372)	Enkorafenib 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem (n=216)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone			
Bardzo często	Brodawczak skóry* Znamię melanocytowe		Znamię melanocytowe
Często	cuSCC ^a Nowe pierwotne ognisko czerniaka*	cuSCC ^a Brodawczak skóry*	cuSCC ^a Brodawczak skóry* Nowe pierwotne ognisko czerniaka*
Niezbyt często	Rak podstawnomórkowy	Rak podstawnomórkowy*	Rak podstawnomórkowy*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bardzo często		Niedokrwistość	
Zaburzenia układu immunologicznego			
Często	Nadwrażliwość ^b	Nadwrażliwość ^b	Nadwrażliwość ^b
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia		Zmniejszenie łaknienia
Częstość nieznana		Zespół rozpadu guza	
Zaburzenia psychiczne			
Bardzo często	Bezsenna		Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często	Ból głowy* Neuropatia obwodowa* Zaburzenia odczuwania smaku*	Neuropatia obwodowa* Zawroty głowy* Ból głowy*	Neuropatia obwodowa* Ból głowy*
Często	Niedowład mięśni twarzy ^c	Zaburzenia odczuwania smaku*	Zawroty głowy* Zaburzenia smaku
Niezbyt często		Niedowład mięśni twarzy ^c	
Zaburzenia oka			
Bardzo często		Pogorszenie widzenia* RPED*	
Często		Zapalenie błony naczyniowej oka*	
Niezbyt często	Zapalenie błony naczyniowej oka*		
Zaburzenia serca			
Często	Częstoskurcz nadkomorowy ^d	LVD ^h	Częstoskurcz nadkomorowy ^d
Zaburzenia naczyniowe			
Bardzo często		Krwotok ⁱ Nadciśnienie*	Krwotok ⁱ
Często		VTE ^j	
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często	Nudności Wymioty* Zaparcie	Nudności Wymioty* Zaparcie Bóle brzucha* Biegunka*	Nudności Wymioty* Zaparcie Bóle brzucha* Biegunka*
Często		Zapalenie jelita grubego ^k	
Niezbyt często	Zapalenie trzustki*	Zapalenie trzustki*	Zapalenie trzustki*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Bardzo często	PPES Hiperkeratoza*	Hiperkeratoza* Wysypka*	Trądzikowe zapalenie skóry* Wysypka*

Częstość występowania	Enkoraftenib 300 mg w monoterapii (n=217)	Enkoraftenib 450 mg w skojarzeniu z binimetynibem (n=372)	Enkoraftenib 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem (n=216)
	Wysypka* Suchość skóry* Świąd* Łysienie* Rumień Nadmierna pigmentacja skóry*	Suchość skóry* Świąd* Łysienie*	Suchość skóry* Świąd*
Często	Trądzikowe zapalenie skóry* Łuszczenie skóry ^f Nadwrażliwość na światło*	Trądzikowe zapalenie skóry* PPES Rumień* Zapalenie tkanki podskórnej* Nadwrażliwość na światło*	Nadmierna pigmentacja skóry PPES Hiperkeratoza* Łysienie Rumień ^e
Niezbyt często			Łuszczenie skóry ^f
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często	Bóle stawowe* Bóle mięśniowe ^c Bóle kończyn Bóle pleców	Bóle stawowe* Miopatia/Zaburzenia mięśni Bóle kończyn Bóle pleców*	Ból stawów / ból mięśniowo-szkieletowy* Miopatia / Zaburzenia mięśni* Bóle kończyn Bóle pleców
Często	Zapalenie stawów*		
Niezbyt często		Rabdomioliza	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Często	Niewydolność nerek*	Niewydolność nerek*	Niewydolność nerek*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często	Uczucie zmęczenia* Gorączka*	Uczucie zmęczenia* Gorączka* Obrzęk obwodowy ^m	Uczucie zmęczenia* Gorączka*
Badania diagnostyczne			
Bardzo często	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT) *	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT)* Zwiększenie aktywności aminotransferaz*	
Często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz* Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi* Zwiększenie aktywności lipazy	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi* Zwiększenie aktywności amylazy Zwiększenie aktywności lipazy	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi* Zwiększenie aktywności aminotransferaz*
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności amylazy		Zwiększenie aktywności amylazy Zwiększenie aktywności lipazy

* Złożone terminy, które obejmowały więcej niż jeden preferowany termin

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

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

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

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

e W tym rumień, rumień uogólniony, rumień podeszwowy

f W tym złuszczone zapalenie skóry, złuszczenie skóry, złuszcząca wysypka

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

Częstość występowania	Enkorafenib 300 mg w monoterapii (n=217)	Enkorafenib 450 mg w skojarzeniu z binimetynibem (n=372)	Enkorafenib 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem (n=216)
h W tym niewydolność lewej komory, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, niewydolność serca i nieprawidłowa frakcja wyrzutowa i W tym krwotoki o różnej lokalizacji, obejmujące (ale nie wyłącznie) krwotok mózgowy, krwotok śródczaszkowy, krwotok z pochwy, obfite krwawienie miesiączkowe, krwawienie międzymiesiączkowe, obecność świeżej krwi w kale, krwioplucie, obecność krwi w jamie opłucnej, krwotok z przewodu pokarmowego i krwimocz j W tym, ale nie wyłącznie zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich, zator, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, zakrzepica, zapalenie żył, zespół żyły głównej górnej, zakrzepica żyły kręzkowej i zakrzepica żyły głównej k W tym zapalenie jelita grubego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy oraz zapalenie odbytnicy lub odbytu l W tym bóle mięśniowe, osłabienie siły mięśniowej, kurcze mięśniowe, uraz mięśnia, miopatia, zapalenie mięśni m W tym, ale nie wyłącznie zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęki obwodowe, obrzęki miejscowe, obrzęk uogólniony i opuchlizna Podczas stosowania enkorafenibu w dawce 300 mg raz na dobę w skojarzeniu z binimetynibem w dawce 45 mg dwa razy na dobę (Combo 300) w badaniu CMEK162B2301 - Część 2, kategoria częstości była mniejsza w porównaniu do łącznej populacji Combo 450 w przypadku następujących działań niepożądanych: niedokrwistość, neuropatia obwodowa, krwotok, nadciśnienie tętnicze, świąd (często) i zapalenie okrężnicy, zwiększona aktywność amylazy i zwiększona aktywność lipazy (niezbyt często).			

Opis wybranych działań niepożądanych

Rak jelita grubego

U pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem obserwowano przypadki cuSCC, w tym rogiowiaka kolczystokomórkowego u 1,4% (3/216) pacjentów. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia cuSCC (dowolnego stopnia) wynosił 0,5, 0,6 i 3,6 miesiąca dla tych 3 pacjentów.

Złośliwe nowotwory skóry

Rak jelita grubego

U pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem nowe pierwotne ogniska czerniaka wystąpiły u 1,9% pacjentów (4/216) i sklasyfikowano je jako zdarzenie stopnia 2. u 0,9% (2/216) pacjentów, stopnia 3. u 0,9% (2/216) pacjentów.

Krwotok

Rak jelita grubego

Zdarzenia krwotoczne obserwowano u 21,3% (46/216) pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem; 1,4% (3/216) pacjentów miało zdarzenia stopnia 3-4, zgłoszono 1 przypadek zakończony zgonem. U 1,9% (4/216) pacjentów konieczne było przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki. Zdarzenia krwotoczne doprowadziły do przerwania leczenia u 1 pacjenta (0,5%).

Zapalenie trzustki

Rak jelita grubego

W populacji leczonej enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem zapalenie trzustki stopnia 3. ze zwiększoną aktywnością lipazy i amylazy zgłoszono u 1 pacjenta (0,5%) i doprowadziło do przerwania dawkowania.

Reakcje skórne

Wysypka

Rak jelita grubego

U pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem wysypka wystąpiła u 30,6% (66/216) pacjentów. Większość zdarzeń miało łagodne nasilenie, u 0,5% (1/216) pacjentów zdarzenia były stopnia 3. Wysypka doprowadziła do przerwania dawkowania u 0,5% (1/216) pacjentów.

Zespół dłoniowo-podeszwowy (PPES)

Rak jelita grubego

W populacji leczonej enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem PPES zgłoszono u 5,1% (11/216) pacjentów. Większość działań niepożądanych PPES miała stopień 1. U 3,7% (8/216) pacjentów. Zdarzenia stopnia 2. zgłoszono u 0,9% (2/216) pacjentów, a zdarzenia stopnia 3. u 0,5% (1/216) pacjentów. Nie było potrzeby przerywania dawkowania, modyfikacji dawki ani przerywania leczenia.

Trądzikopodobne zapalenie skóry

Rak jelita grubego

U pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem trądzikopodobne zapalenie skóry wystąpiło u 33,3% (72/216) pacjentów i było w większości stopnia 1. (25,5% (55/216) pacjentów) lub 2. (6,9% (15/216) pacjentów). Zmniejszenie dawki lub przerwanie dawkowania zgłoszono u 2,3% (5/216) pacjentów. Żadne zdarzenie nie wymagało przerwania leczenia. Trądzikopodobne zapalenie skóry było na ogół przemijające.

Zaburzenia czynności nerek

Rak jelita grubego

Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi odnotowano u 2,8% (6/216) pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem. Wszystkie zdarzenia były łagodne, z wyjątkiem jednego zdarzenia stopnia 4. Zdarzenia niewydolności nerek miały stopień 3. lub 4. I zgłoszono je jako ostre uszkodzenie nerek u 1,9% (4/216) pacjentów oraz niewydolność nerek u 0,5% (1/216) pacjentów.

Nieprawidłowe wyniki laboratoryjnych badań wątroby

Rak jelita grubego

Częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz u pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem wynosiła 8,8% (19/216) pacjentów, stopnia 3. u 1,4% (3/216) pacjentów.

Zaburzenia żołądka i jelit

Rak jelita grubego

U pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem biegunkę obserwowano u 38,4% (83/216) pacjentów, stopnia 3. u 2,8% (6/216) pacjentów. Biegunka doprowadziła do przerwania leczenia u 0,5% (1/216) pacjentów oraz do przerwania dawkowania lub modyfikacji dawki u 3,7% (8/216) pacjentów.

Ból brzucha zgłaszano u 36,6% (79/216) pacjentów i był on stopnia 3. u 5,1% (11/216) pacjentów. Nudności wystąpiły u 38,0% (82/216) pacjentów, stopień 3. zaobserwowano

u 0,5% (1/216) pacjentów. Wymioty wystąpiły u 27,3% (59/216) pacjentów, stopnia 3. u 1,4% (3/216) pacjentów. Zaparcia wystąpiły u 18,1% (39/216) pacjentów i miały stopień 1. lub 2.

Zaburzenia żołądka i jelit były zazwyczaj leczone standardową terapią.

Ból głowy

Rak jelita grubego

U pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem ból głowy wystąpił u 20,4% (44/216) pacjentów i był stopnia 1. lub 2.

Zmęczenie

Rak jelita grubego

U pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem zmęczenie zgłaszano u 56,9% (123/216) pacjentów, w tym stopnia 3. u 7,9% (17/216) pacjentów.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Rak jelita grubego

W populacji pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem (n=216) 134 pacjentów (62%) było w wieku <65 lat, 62 pacjentów (28,7%) miało 65-74 lata, a 20 pacjentów (9,3%) było w wieku ≥75 lat. Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych częściej u pacjentów w wieku ≥ 65 w porównaniu z pacjentami w wieku <65 lat należały wymioty, ból kończyn i zawroty głowy.

W populacji pacjentów z rakiem jelita grubego, z powodu bardzo małej liczby pacjentów leczonych w podgrupie wiekowej ≥75 lat, nie można było ocenić różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pacjentami w wieku <75 lat.

Cetuksymab (Erbix®)

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

Częstości występowania zdefiniowano następująco:

Bardzo często (≥ 1/10) Często (≥ 1/100 do < 1/10) Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100) Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000) Bardzo rzadko (< 1/10 000) Częstość występowania nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 16. Działania niepożądane.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	hipomagnezemia
Często	odwodnienie, w szczególności wtórne po biegunce lub zapaleniu błony śluzowej; hipokalcemia; (jadowstręt, mogący prowadzić do zmniejszenia masy ciała.
Zaburzenia układu nerwowego	

Często	ból głowy
Częstość występowania nieznana	jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Zaburzenia oka	
Często	zapalenie spojówek
Niezbyt często	zapalenie powiek; zapalenie rogówki
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	zator tętnicy płucnej; śródmiąższowa choroba płuc, która może zakończyć się zgonem
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	biegunka; nudności; wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, fosfataza zasadowa)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	reakcje skórne
Bardzo rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona/martwica toksyczno-rozplywna naskórka.
Częstość występowania nieznana	nadkażenia zmian skórnych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	łagodne lub umiarkowane reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego; zapalenie błon śluzowych, w niektórych przypadkach ciężkie. Zapalenie błon śluzowych może prowadzić do krwawienia z nosa.
Często	ciężkie reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, w niektórych przypadkach kończące się zgonem ; zmęczenie

Leczenie skojarzone

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

W skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie częstość występowania ciężkiej leukopenii lub ciężkiej neutropenii może być większa, co może prowadzić do większego odsetka powikłań wywołanych zakażeniami, takich jak neutropenia z gorączką, zapalenie płuc i posocznica, w porównaniu z chemioterapią opartą na platynie jako monoterapią.

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

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

3.1.1.8 Kompetencje personelu

Enkorafenib (Braftovi®)

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

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Cetuksymab (Erbix®)

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

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Enkorafenib (Braftovi®)

Obecnie, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 roku, enkorafenib (Braftovi®) w ramach wnioskowanego wskazania nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ].

Wnioskowana technologia jest refundowana w ramach programu lekowego B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD10: C43)” w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600.

Tab. 17. Sposób i poziom finansowania enkorafenibu na dzień 01.09.2025 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod GTIN	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Braftovi, kaps. twarde, 75 mg	42 szt.	03573994003946	6156,25	6525,62	6525,62	bezpłatny

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla enkorafenibu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania enkorafenibu ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E w ramach programu lekowego B.4. „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”. Proponowana treść programu lekowego została przedstawiona w Aneksie 1.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności „bezpłatnie”. W związku z powyższym, enkorafenib kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie). Ponadto z uwagi na finansowanie wnioskowanego leku w ramach grupy limitowej 1213.0, Enkorafenib nie będzie konieczne tworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej enkorafenibu w analizowanym wskazaniu.

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

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

Tab. 18. Ceny Braftovi®.

Kategoria	Braftovi®, kaps. twarde, 75 mg
Cena zbytu netto (PLN)	
Urzędowa cena zbytu (PLN)	
Cena hurtowa brutto (PLN)	
Cena detaliczna (PLN)	
Wysokość limitu finansowania (PLN)	
Odpłatność (%)	
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	
Koszt NFZ (PLN)	

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).

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

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia, produkt leczniczy Braftovi® w skojarzeniu z Erbitux® nie jest obecnie refundowany.

Szczegółowe wyliczenia kosztów preparatów Braftovi® i Erbitux® przy uwzględnieniu RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 19 Koszt preparatów Braftovi® z RSS.

Nazwa, postać i dawka leku	Cena hurtowa brutto [PLN]
Braftovi®, kaps. twarde, 75 mg	

Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 19. W Aneksie 1 przedstawiono założenia programu lekowego, w ramach którego zestawiono założenia dotyczące wnioskowanego wskazania.

Tab. 20. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	(75 mg)
Kategoria dostępności refundacyjnej	Leki dostępne w programie lekowym
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	1213.0, Enkorafenib
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla enkorafenibu

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

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

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie odnaleziono żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E. W Tab. 21 zestawiono wcześniejsze stanowiska Agencji

Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące enkorafenibu bez względu na wskazanie.

Tab. 21. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii enkorafenibem.

Nr zlecenia	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa
328/2020	Enkorafenib	Rak esicy CS IV (ICD-10: C18.8)	Pozytywna Opinia Rady Przejrzystości nr 17/2021 z dnia 18 stycznia 2021 roku Stanowisko Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Braftovi (enkorafenib), kapsułki twarde, 75 mg, opakowanie 42 kapsułki, we wskazaniu: rak esicy CS IV (ICD-10: C18.8) - terapia skojarzona z cetuksymabem, pod warunkiem stosowania u chorych z mutacją w genie BRAF.	Pozytywna Rekomendacja Prezesa nr 11/2021 z dnia 20 stycznia 2021 r. Stanowisko Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Braftovi (enkorafenib) we wskazaniu: rak esicy CS IV (ICD-10: C18.8) - terapia skojarzona z cetuksymabem, w populacji pacjentów po zastosowaniu co najmniej 2 linii leczenia oraz występuje mutacja V600E w genie BRAF, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
326/2020	Erbix (cetuksymab) + enkorafenib	Rak esicy CS IV (ICD-10: C18.8)	Pozytywna Opinia Rady Przejrzystości nr 16/2021 z dnia 18 stycznia 2021 roku Stanowisko Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Erbix (cetuksymab), roztwór do infuzji, 5 mg/ml, fiolka 100 ml, we wskazaniu: rak esicy CS IV (ICD-10: C18.8) - terapia skojarzona z enkorafenibem, pod warunkiem stosowania u chorych z mutacją w genie BRAF.	Pozytywna Rekomendacja Prezesa nr 10/2021 z dnia 20 stycznia 2021 r. Stanowisko Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Erbix (cetuksymab) we wskazaniu: rak esicy CS IV (ICD-10: C18.8) - terapia skojarzona z enkorafenibem, w populacji pacjentów po zastosowaniu co najmniej 2 linii leczenia oraz występuje mutacja V600E w genie BRAF, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
303/2020	Erbix (cetuksymab) + enkorafenib	Rak odbytnicy w IV stopniu zaawansowania (zmiany wtórne w płucach i wątrobie) (ICD-10: C20)	Pozytywna Opinia Rady Przejrzystości nr 345/2020 z dnia 21 grudnia 2020 roku Stanowisko Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Erbix (cetuksymab), roztwór do infuzji, fiolka, 5 mg/ml, 51 fiolek po 20 ml, we wskazaniu: rak odbytnicy w IV stopniu zaawansowania (zmiany wtórne w płucach i wątrobie) (ICD-10: C20) - terapia skojarzona z enkorafenibem, pod warunkiem stosowania u pacjenta z mutacją V600 genu BRAF.	Pozytywna Rekomendacja Prezesa nr 170/2020 z dnia 23 grudnia 2020 r. Stanowisko Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii w wyżej wymienionym wskazaniu, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

67/2019	Braftovi (enkorafenib) + Mektovi (binimetynib)	Czerniak (ICD-10: C43)	Pozytywna warunkowo Opinia Rady Przejrzystości nr 45/2019 z dnia 3 czerwca 2019 roku Stanowisko Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: - Braftovi (enkorafenib) kod EAN 3573994003939, - Braftovi (enkorafenib) kod EAN 3573994003946, 50 mg, kapsułki twarde, 28 sztuk, 75 mg, kapsułki twarde, 42 sztuk, - Mektovi (binimetynib) 15 mg, tabletki powlekane, 84 sztuk, kod EAN 3573994003922, w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka enkorafenibem i binimetynibem (ICD-10 C43)” pod warunkiem obniżenia ceny leków oraz utworzenia wspólnego programu lekowego „Leczenie czerniaka”, obejmującego wszystkie leki obecnie stosowane w tym wskazaniu.	Pozytywna warunkowo Rekomendacja Prezesa nr 43/2019 z dnia 7 czerwca 2019 r. Stanowisko Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych Braftovi (binimetynib) i Mektovi (enkorafenib) w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka enkorafenibem i binimetynibem (ICD-10: C43)” pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka obniżającego koszt stosowania wnioskowanej terapii.
---------	--	------------------------	---	---

BRAF V600E - Mutacja genu BRAF w pozycji 600 (z zamianą na kwas glutaminowy - E); CS IV - stadium IV zaawansowania klinicznego (ang. *clinical stage*).

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 10.02.2026 r.):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmsg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <https://www.nihr.ac.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia - <https://www.pharmac.govt.nz/>
- Kanada — <https://www.cda-amc.ca/>

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 22. Rekomendacje refundacyjne dla enkorafenibu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2021	Leczenie przerzutowego raka jelita grubego z mutacją BRAF V600E u dorosłych, którzy wcześniej przeszli leczenie systemowe.	Pozytywna (warunkowa) Enkorafenib w połączeniu z cetuksymabem jest zalecany w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja leczenia przerzutowego raka jelita grubego z mutacją BRAF V600E u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni systemowo. Jest on zalecany tylko wtedy, gdy firma dostarcza go zgodnie z warunkami handlowymi.
NHS 2021	W skojarzeniu z cetuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) z mutacją BRAF V600E, którzy wcześniej otrzymywali leczenie systemowe.	W trakcie rozpatrywania Leczenie enkorafenibem w połączeniu z cetuksymabem wiązało się z poprawą całkowitego czasu przeżycia w porównaniu z wybranym przez badacza schematem leczenia cetuksymabem w połączeniu z różnymi chemioterapiami u pacjentów z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali leczenie pierwszego i drugiego rzutu w przypadku przerzutowego raka jelita grubego. Niniejsza rekomendacja ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonych ustaleń programu NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) zapewniających efektywność kosztową, na podstawie której podjęto decyzję lub cen PAS/cen katalogowych, które są równoważne lub niższe. Niniejsza rekomendacja uwzględnia opinie wyrażone podczas spotkania Patient and Clinician Engagement (PACE).
AWMSG 2019	W połączeniu z cetuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) z mutacją BRAF V600E, którzy wcześniej otrzymywali leczenie systemowe.	Negatywna Wykluczony ze względu na wycenę NICE.
NCPE 2022	W połączeniu z cetuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E, którzy wcześniej otrzymywali leczenie systemowe	Negatywna (warunkowa) NCPE nie zaleca, aby enkorafenib w połączeniu z cetuksymabem był brany pod uwagę do refundacji, chyba że można poprawić jego opłacalność w stosunku do istniejących metod leczenia.* Zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności enkorafenibu z cetuksymabem w porównaniu z obecnym standardem leczenia.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2020	Leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E, którzy wcześniej otrzymali leczenie systemowe.	Pozytywna Pozytywna opinia w sprawie refundacji leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600E, którzy wcześniej otrzymali leczenie systemowe. Biorąc pod uwagę istotne zidentyfikowane ryzyko rozwoju raka skóry w trakcie leczenia enkorafenibem-cetuksymabem, Komitet zaleca regularną kontrolę dermatologiczną w trakcie leczenia. Komitet uważa, że korzyści kliniczne wynikające ze stosowania leku BRAFTOVI (enkorafenib) w skojarzeniu z cetuksymabem są znaczne w przypadku wskazania objętego pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu.
PBS 2021	Leczenie przerzutowego raka jelita grubego (mCRC) z mutacją BRAF V600E (stadium IV).	Pozytywna W maju 2021 r., PBAC zaleciło umieszczenie enkorafenibu w połączeniu z cetuksymabem na liście leków stosowanych w leczeniu pacjentów z mCRC z wariantem BRAF V600E, którzy wcześniej byli leczeni systemowo. Od 1 stycznia 2022 r. wprowadzono refundację enkorafenibu w połączeniu z cetuksymabem w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z mutacją BRAF V600.
GBA	Leczenie dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) z mutacją BRAF V600E, którzy wcześniej byli leczeni systemowo.	Pozytywna G-BA rekomenduje terapię enkorafenibem w połączeniu z cetuksymabem jako opłacalną i klinicznie uzasadnioną opcję leczenia mCRC z mutacją BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym. Enkorafenib + cetuksymab są wskazane jako leczenie tej populacji pacjentów zgodnie z zatwierdzeniem rejestracyjnym (2 czerwca 2020).
CDA-AMC	Enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem i chemioterapią w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (mCRC) z mutacją BRAF V600E.	Status projektu: aktywny. Typ zgłoszenia: wstępne. Zamknięto możliwość udziału pacjentów/lekarzy: 29 sierpnia 2025 r. Koniec okresu informacji zwrotnej: 20 lutego 2026 r. Kryteria zwrotu kosztów określone przez Kanadyjską Agencję Leków zostaną udokumentowane w ostatecznej rekomendacji, jeśli będzie to miało zastosowanie.

BRAF V600E - Mutacja genu BRAF w pozycji 600 (z zamianą na kwas glutaminowy - E).

* Zalecenie to należy rozważyć, biorąc pod uwagę kryteria określone w ustawie o ochronie zdrowia (ceny i zaopatrzenie w produkty medyczne) z 2013 r.

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2021].

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

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

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ, leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego refundowane jest w ramach programu lekowego B.4. Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania enkorafenibu w skojarzeniu z cetuksymabem ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E w ramach programu lekowego B.4. „Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”.

Według zapisów programu lekowego B.4 technologiami opcjonalnymi dla skojarzenia enkorafenib + cetuksymab w tym wskazaniu w 2. i kolejnej linii leczenia są:

- Triflurydyna + typiracyl,
- Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab,
- Frukwtynib (≥ 3 L leczenia).

Dodatkowo, na podstawie danych pochodzących z katalogu chemioterapii oraz wytycznych klinicznych jako komparatory uwzględniono:

- aflibercept,
- FOLFIRI,
- FOLFOX,
- FOLFIRI + bewacyzumab,
- FOLFOX + bewacyzumab.

W niniejszej analizie uwzględniono również opinie ekspertów klinicznych, którzy przedstawili aktualnie stosowane schematy terapii opcjonalnych w danym wskazaniu. Należą do nich:

- FOLFIRI,
- FOLFOX,
- FOLFIRI + Bewacyzumab,
- FOLFOX + Bewacyzumab,
- FOLFIRI + Aflibercept,
- Triflurydyna + typiracyl,
- Triflurydyna + typiracyl + Bewacyzumab,
- Regorafenib (≥3L leczenia).

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 22.

Tab. 23. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
FOLFIRI + aflibercept	Terapia stosowana u chorych w 2. linii leczenia zaawansowanego raka jelita grubego po udokumentowanej nieskuteczności zastosowanej w zaawansowanym stadium chemioterapii pierwszej linii z udziałem fluoropirymidyny i oksaliplatyny. Refundowane ze środków publicznych i zalecane w wytycznych klinicznych.
Triflurydyna + typiracyl	Terapia stosowana u chorych w 2. i kolejnych liniach po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anty-VEGF lub anty-EGFR lub w przypadku udokumentowanego klinicznie braku możliwości zastosowania wymienionych metod. Refundowane ze środków publicznych i zalecane w wytycznych klinicznych.
Triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab	
FOLFIRI	Terapia stosowana u chorych w 2. i kolejnych liniach leczenia na podstawie danych pochodzących z katalogu chemioterapii oraz wytycznych klinicznych.
FOLFOX	
FOLFIRI + bewacyzumab	
FOLFOX + bewacyzumab	
Regorafenib	Terapia wskazana przez eksperta klinicznego w leczeniu 3. albo kolejnych linii oraz refundowana ze środków publicznych.
Frukwentynib	W monoterapii w 3. albo kolejnych liniach chemioterapii po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekach anty-VEGF, lekach anty-EGFR oraz triflurydynie z typiracylem (w monoterapii albo w skojarzeniu z bewacyzumabem) lub regorafenibie lub w przypadku braku możliwości zastosowania wymienionych metod. Refundowany ze środków publicznych.

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

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

W ramach programu lekowego dla chorych na raka jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E w 2. i kolejnej linii leczenia udostępnia się poniższe terapie:

- triflurydyna + typiracyl,
- triflurydyna + typiracyl + bewacyzumab,
- frukwintynib.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ z dnia 18 grudnia 2025 r., w ramach katalogu chemioterapii refundowane są poniższe substancje:

- aflibercept,
- FOLFIRI,
- FOLFOX,
- FOLFIRI + bewacyzumab,
- FOLFOX + bewacyzumab.

Tab. 24. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych w ramach programu lekowego.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Afliberceptum	Eylea, roztwór do wstrzykiwań, 114,3 mg/ml	1 fiol.a 0,263 ml	04057598023047	2024-10-01	2 lata	1133.0, Aflibercept	6350,41	6731,43	6731,43	B.70.	bezpłatny	0
Afliberceptum	Eylea, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.a 0,1 ml	03837000137095	2025-01-01	2 lata	1133.0, Aflibercept	2106,00	2232,36	1682,86	B.70.	bezpłatny	0
Afliberceptum	Afqlir, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 amp.-strzyk.	07622436125077	2026-01-01	3 lata	1133.0, Aflibercept	1190,70	1262,14	1262,14	B.70.	bezpłatny	0
Afliberceptum	Eydenzelt, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.	05996537036054	2026-01-01	3 lata	1133.0, Aflibercept	1190,70	1262,14	1262,14	B.70.	bezpłatny	0
Fruquintinibum	Fruzaqla, kaps. twarde, 1 mg	21 szt.	07038319163867	2025-10-01	2 lata	1339.0, Frukwintynib	3909,60	4144,18	4144,18	B.4.	bezpłatny	0
Fruquintinibum	Fruzaqla, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	07038319163973	2025-10-01	2 lata	1339.0, Frukwintynib	19548,00	20720,88	20720,88	B.4.	bezpłatny	0
Trifluridinum + Typiracylum	Lonsurf, tabl. powł., 15+6,14 mg	20 szt.	05901571320618	<1>2025-01-01 / <2> 2023-09-01	2 lata	1196.0, Trifluridyna, typiracyl	2290,66	2428,10	2428,10	<1>B.4.; <2>B.58.	bezpłatny	0
Trifluridinum + Typiracylum	Lonsurf, tabl. powł., 15+6,14 mg	60 szt.	05901571320625	<1>2025-01-01 / <2> 2023-09-01	2 lata	1196.0, Trifluridyna, typiracyl	6871,96	7284,29	7284,29	<1>B.4.; <2>B.58.	bezpłatny	0
Trifluridinum + Typiracylum	Lonsurf, tabl. powł., 20+8,19 mg	20 szt.	05901571320632	<1>2025-01-01 / <2> 2023-09-01	2 lata	1196.0, Trifluridyna, typiracyl	3054,21	3237,46	3237,46	<1>B.4.; <2>B.58.	bezpłatny	0
Trifluridinum + Typiracylum	Lonsurf, tabl. powł., 20+8,19 mg	60 szt.	05901571320649	<1>2025-01-01 / <2> 2023-09-01	2 lata	1196.0, Trifluridyna, typiracyl	9162,61	9712,36	9712,36	<1>B.4.; <2>B.58.	bezpłatny	0

Tab. 25. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych w ramach katalogu chemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Aflibercept	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05909991039400	2023-01-01	3 lata	1164.0, Leki p-nowotworowe - aflibercept	1046,36	1109,14	1109,14	B.4.	bezpłatny	0
Aflibercept	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 8 ml	05909991039462	2023-01-01	3 lata	1164.0, Leki p-nowotworowe - aflibercept	2092,72	2218,28	2218,28	B.4.	bezpłatny	0
Bevacizumabum	Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	0539731 5000074	2025-01-01	2 lata	1095.0, Leki p-nowotworowe , przeciwciała monoklonalne - bewacyzuma b	1814,40	1923,26	1923,26	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0
Bevacizumabum	Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	0539731 5000067	2025-04-01	2 lata	1095.0, Leki p-nowotworowe , przeciwciała monoklonalne - bewacyzuma b	453,60	480,82	480,82	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Aflibercept	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05909991039400	2023-01-01	3 lata	1164.0, Leki p-nowotworowe - aflibercept	1046,36	1109,14	1109,14	B.4.	bezpłatny	0
Aflibercept	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 8 ml	05909991039462	2023-01-01	3 lata	1164.0, Leki p-nowotworowe - aflibercept	2092,72	2218,28	2218,28	B.4.	bezpłatny	0
Bevacizumabum	Alymsys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	08436596260047	<1><3>2024-10-01 / <2>2023-09-01 / <4>2025-01-01	2 lata	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzuma b	1814,40	1923,26	1923,26	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0
Bevacizumabum	Alymsys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08436596260030	<1><3>2024-10-01 / <2><5>2023-09-01 / <4>2025-01-01	2 lata	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzuma b	453,60	480,82	480,82	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0
Bevacizumabum	Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	08715131021870	<1><3>2024-01-01 / <2>2023-09-01	2 lata	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzuma b	2165,83	2295,78	1923,28	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Aflibercept	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	0590999103940	2023-01-01	3 lata	1164.0, Leki p-nowotworowe - aflibercept	1046,36	1109,14	1109,14	B.4.	bezpłatny	0
Aflibercept	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 8 ml	0590999103946	2023-01-01	3 lata	1164.0, Leki p-nowotworowe - aflibercept	2092,72	2218,28	2218,28	B.4.	bezpłatny	0
Bevacizumabum	Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	0871513102186	<1><3>2024-01-01 / <2>2023-09-01 / <4>2025-07-01	<1><2><3>2 lata / <4>6 miesięcy	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzuma b	541,46	573,94	480,82	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.	bezpłatny	0
Bevacizumabum	Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	0590999145134	<1><3>2025-04-01 / <2>2024-04-01 / <4>2025-01-01	2 lata	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzuma b	1825,20	1934,71	1923,28	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0
Bevacizumabum	Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	0590999145133	<1><3>2025-04-01 / <2><5>2024-04-01 / <4>2025-01-01	2 lata	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzuma b	456,30	483,68	480,82	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Aflibercept	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05909991039400	2023-01-01	3 lata	1164.0, Leki p-nowotworowe - aflibercept	1046,36	1109,14	1109,14	B.4.	bezpłatny	0
Aflibercept	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 8 ml	05909991039462	2023-01-01	3 lata	1164.0, Leki p-nowotworowe - aflibercept	2092,72	2218,28	2218,28	B.4.	bezpłatny	0
Bevacizumabum	Vegzelma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05996537007047	2025-07-01	<1><3>2 lata/<2><4>3 lata	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumb	1188,00	1259,28	1259,28	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0
Bevacizumabum	Vegzelma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05996537008044	2025-07-01	<1><3><5>2 lata/<2><4>3 lata	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumb	297,00	314,82	314,82	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990450633	2025-07-01	3 lata	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,44	13,18	C.26.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Aflibercept	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	0590999103940	2023-01-01	3 lata	1164.0, Leki p-nowotworowe - aflibercept	1046,36	1109,14	1109,14	B.4.	bezpłatny	0
Aflibercept	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 8 ml	0590999103946	2023-01-01	3 lata	1164.0, Leki p-nowotworowe - aflibercept	2092,72	2218,28	2218,28	B.4.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	5-Fluorouracil-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 500 mg	1 fiol. po 100 ml	0590999033625	2025-01-01	3 lata	1018.0, Fluorouracilum	72,36	76,70	65,90	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	0590999077478	2024-04-01	3 lata	1018.0, Fluorouracilum	6,05	6,59	6,59	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	0590999077480	2024-04-01	3 lata	1018.0, Fluorouracilum	60,48	64,11	64,11	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	0590999077479	2024-04-01	3 lata	1018.0, Fluorouracilum	12,10	12,82	12,82	C.26.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Aflibercept	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	0590999103940	2023-01-01	3 lata	1164.0, Leki p-nowotworowe - aflibercept	1046,36	1109,14	1109,14	B.4.	bezpłatny	0
Aflibercept	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 8 ml	0590999103946	2023-01-01	3 lata	1164.0, Leki p-nowotworowe - aflibercept	2092,72	2218,28	2218,28	B.4.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	0590999047781	2025-01-01	3 lata	1018.0, Fluorouracilum	7,45	7,99	6,59	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	0590999047801	2025-01-01	3 lata	1018.0, Fluorouracilum	72,36	76,70	65,90	C.26.	bezpłatny	0
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	0590999047791	2025-01-01	3 lata	1018.0, Fluorouracilum	14,36	15,23	13,18	C.26.	bezpłatny	0
Acidum folicum	Acidum folicum Richter, tabl., 15 mg	30 szt.	0590999010931	2024-04-01 - dla kolumny N, 2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	27.0, Kwas foliowy i pochodne - kwas foliowy	9,72	10,30	14,33	14,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1> choroby reumatyczne - u pacjentów leczonych metotreksatem; <2> łuszczyca - u pacjentów leczonych metotreksatem

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Aflibercept	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	0590999103940	2023-01-01	3 lata	1164.0, Leki p-nowotworowe - aflibercept	1046,36	1109,14	1109,14	B.4.	bezpłatny	0
Aflibercept	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 8 ml	0590999103946	2023-01-01	3 lata	1164.0, Leki p-nowotworowe - aflibercept	2092,72	2218,28	2218,28	B.4.	bezpłatny	0
Acidum folicum	Acidum folicum Richter, tabl., 5 mg	30 szt.	0590999010921	2024-04-01 - dla kolumny N, 2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	27.0, Kwas foliowy i pochodne - kwas foliowy	3,45	3,99	5,64	4,78	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1> choroby reumatyczne - u pacjentów leczonych metotreksatem; <2> łuszczyca - u pacjentów leczonych metotreksatem
Irinotecan hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	0505556573134	2025-04-01	3 lata	1025.0, Irinotecanum	162,00	171,72	145,39	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecan hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	0505556573132	2025-04-01	3 lata	1025.0, Irinotecanum	21,60	22,90	19,39	C.35.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Aflibercept	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05909991039400	2023-01-01	3 lata	1164.0, Leki p-nowotworowe - aflibercept	1046,36	1109,14	1109,14	B.4.	bezpłatny	0
Aflibercept	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 8 ml	05909991039462	2023-01-01	3 lata	1164.0, Leki p-nowotworowe - aflibercept	2092,72	2218,28	2218,28	B.4.	bezpłatny	0
Irinotecan hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05055565731352	2025-04-01	3 lata	1025.0, Irinotecanum	270,00	286,20	242,32	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecan hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	2025-04-01	3 lata	1025.0, Irinotecanum	54,00	57,24	48,46	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecan hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990796946	2025-07-01	3 lata	1025.0, Irinotecanum	137,16	145,39	145,39	C.35.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Aflibercept	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	0590999103940	2023-01-01	3 lata	1164.0, Leki p-nowotworowe - aflibercept	1046,36	1109,14	1109,14	B.4.	bezpłatny	0
Aflibercept	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 8 ml	0590999103946	2023-01-01	3 lata	1164.0, Leki p-nowotworowe - aflibercept	2092,72	2218,28	2218,28	B.4.	bezpłatny	0
Irinotecan hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	0590999072694	2025-07-01	3 lata	1025.0, Irinotecanum	20,30	21,52	19,39	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecan hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	0590999079695	2025-07-01	3 lata	1025.0, Irinotecanum	216,00	228,96	228,96	C.35.	bezpłatny	0
Irinotecan hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	0590999072695	2025-07-01	3 lata	1025.0, Irinotecanum	44,82	47,51	47,51	C.35.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Aflibercept	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05909991039400	2023-01-01	3 lata	1164.0, Leki p-nowotworowe - aflibercept	1046,36	1109,14	1109,14	B.4.	bezpłatny	0
Aflibercept	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 8 ml	05909991039462	2023-01-01	3 lata	1164.0, Leki p-nowotworowe - aflibercept	2092,72	2218,28	2218,28	B.4.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990798247	<1><2>2025-01-01	<1>3 lata / <2>2 lata	1031.0, Oxaliplatinum	28,62	30,34	30,34	<1>C.46.;<2>C.46.b.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990798254	<1><2>2025-01-01	<1>3 lata / <2>2 lata	1031.0, Oxaliplatinum	61,02	64,68	64,68	<1>C.46.;<2>C.46.b.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990827381	<1><2>2025-01-01	<1>3 lata / <2>2 lata	1031.0, Oxaliplatinum	122,04	129,36	129,36	<1>C.46.;<2>C.46.b.	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Aflibercept	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05909991039400	2023-01-01	3 lata	1164.0, Leki p-nowotworowe - aflibercept	1046,36	1109,14	1109,14	B.4.	bezpłatny	0
Aflibercept	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 8 ml	05909991039462	2023-01-01	3 lata	1164.0, Leki p-nowotworowe - aflibercept	2092,72	2218,28	2218,28	B.4.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990796151	<1>2024-04-01 / <2>2024-07-01	<1>3 lata / <2>2 lata	1031.0, Oxaliplatinum	31,86	33,77	32,34	<1>C.46.; <2>C.46.b.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990796168	<1>2024-04-01 / <2>2024-07-01	<1>3 lata / <2>2 lata	1031.0, Oxaliplatinum	63,72	67,54	64,68	<1>C.46.; <2>C.46.b.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	05909990827206	<1>2024-04-01 / <2>2024-07-01	<1>3 lata / <2>2 lata	1031.0, Oxaliplatinum	127,44	135,09	129,36	<1>C.46.; <2>C.46.b.	bezpłatny	0
Regorafenib	Stivarga, tabl. powł., 40 mg	84 szt.	05908229302026	2025-07-01	2 lata	1336.0, Regorafenib	10641,46	11279,94	11279,94	C.105.a.; C.105.b.	bezpłatny	0

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

4.3.1 Aflibercept

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące afliberceptu. Dane dotyczące analizowanej technologii opcjonalnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 25 podsumowano charakterystykę afliberceptu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Leku Zaltrap].

Tab. 26. Charakterystyka komparatorów – aflibercept.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod GTIN: 05909991039400 Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 8 ml, kod GTIN: 05909991039462
Kod ATC	Jeszcze nie przydzielony
Substancja czynna	Aflibercept
Wskazanie	ZALTRAP jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z irynotekaniem/5-fluorouracylem/kwasem folinowym (schemat chemioterapii FOLFIRI) u dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami (ang. MCRC, <i>metastatic colorectal cancer</i>), w przypadku oporności lub progresji choroby po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatynę.
Dawkowanie	<u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka produktu leczniczego ZALTRAP, podawanego w infuzji dożylniej przez 1 godzinę wynosi 4 mg/kg masy ciała, po czym stosuje się schemat FOLFIRI. Powyższy sposób podawania uważa się za jeden cykl leczenia. W skład schematu FOLFIRI wchodzi podanie irynotekanu w dawce 180 mg/m ² pc. w infuzji dożylniej przez 90 minut i równocześnie kwasu folinowego (roztwór racemiczny) w dawce 400 mg/m ² pc. W infuzji dożylniej przez 2 godziny w dniu 1. przy użyciu wenflonu dożylnego typu Y, po czym podaje się 5-fluorouracyl (5-FU) w dawce 400 mg/m ² pc. w bolusie dożylnym, a następnie 5-FU w dawce 2400 mg/m ² pc. w ciągłej infuzji dożylniej przez 46 godzin. Cykl leczenia powtarza się co 2 tygodnie. Leczenie produktem leczniczym ZALTRAP należy kontynuować do stwierdzenia progresji choroby lub do momentu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.
Droga podania	Dożylne

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Naczyniowo-śródbłonkowe czynniki wzrostu A i B (VEGF-A, VEGF-B), oraz łożyskowy czynnik (PLGF) należą do rodziny VEGF czynników naczyniotwórczych, mogących działać jako silne czynniki mitogenne, chemotaktyczne, oraz wpływające na przepuszczalność naczyń krwionośnych na poziomie komórek śródbłonka. VEGF-A działa przez dwie receptorowe kinazy tyrozynowe VEGFR-1 i VEGFR-2, obecne na powierzchni komórek śródbłonka. PLGF i VEGF-B wiążą się tylko z VEGFR-1, który obecny jest też na powierzchni leukocytów. Nadmierna aktywacja tych receptorów przez VEGF-A może skutkować patologicznym namnażaniem nowych naczyń i nadmierną przepuszczalnością naczyń krwionośnych. PLGF związany jest także z patologicznym namnażaniem nowych naczyń krwionośnych i rekrutacją komórek zapalnych przez nowotwór.
--	---

Źródło: ChPL Leku Zaltrap

4.3.1.1 Zarejestrowane wskazania

ZALTRAP jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z irynotekanem/5-fluorouracylem/kwasem folinowym (schemat chemioterapii FOLFIRI) u dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami (ang. MCRC, *metastatic colorectal cancer*), w przypadku oporności lub progresji choroby po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatynę.

4.3.1.2 Dawkowanie i sposób podania

Produkt leczniczy ZALTRAP należy stosować pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego ZALTRAP, podawanego w infuzji dożylniej przez 1 godzinę wynosi 4 mg/kg masy ciała, po czym stosuje się schemat FOLFIRI. Powyższy sposób podawania uważa się za jeden cykl leczenia.

W skład schematu FOLFIRI wchodzi podanie irynotekanu w dawce 180 mg/m² pc. w infuzji dożylniej przez 90 minut i równocześnie kwasu folinowego (roztwór racemiczny) w dawce 400 mg/m² pc. W infuzji dożylniej przez 2 godziny w dniu 1. przy użyciu wenflonu dożylnego typu Y, po czym podaje się 5-fluorouracyl (5-FU) w dawce 400 mg/m² pc. w bolusie dożylnym, a następnie 5-FU w dawce 2400 mg/m² pc. w ciągłej infuzji dożylniej przez 46 godzin.

Cykl leczenia powtarza się co 2 tygodnie.

Leczenie produktem leczniczym ZALTRAP należy kontynuować do stwierdzenia progresji choroby lub do momentu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Modyfikacja dawki

Leczenie produktem leczniczym ZALTRAP należy przerwać w następujących przypadkach:

- Ciężki krwotok
- Perforacja przewodu pokarmowego
- Powstanie przetoki

- Nadciśnienie tętnicze niekontrolowane za pomocą leków przeciwnadciśnieniowych lub wystąpienie przełomu nadciśnieniowego lub encefalopatii nadciśnieniowej
- Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (ang. ATE, *arterial thromboembolic events*)
- Żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe stopnia 4. (w tym zatorowość płucna)
- Zespół nerczycowy lub mikroangiopatia zakrzepowa (ang. TMA, *thrombotic microangiopathy*)
- Ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym skurcz oskrzeli, duszność, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna)
- Zaburzenia gojenia ran wymagające interwencji lekarskiej
- Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*) (znany także jako zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. RPLS, *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*))

Leczenie produktem leczniczym ZALTRAP należy czasowo wstrzymać na przynajmniej 4 tygodnie przed planowymi zabiegami chirurgicznymi.

Tab. 27. Opóźnienie leczenia lub modyfikacja.

Opóźnienie leczenia lub modyfikacja dawki według schematu ZALTRAP/FOLFIRI	
Neutropenia lub trombocytopenia	Podawanie produktów leczniczych według schematu ZALTRAP /FOLFIRI należy odłożyć do momentu, gdy liczba neutrofilów będzie wynosić $\geq 1,5 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi będzie wynosić $\geq 75 \times 10^9/l$.
Gorączka neutropeniczna lub posocznica neutropeniczna	W kolejnych cyklach dawkę irynotekanu należy zmniejszyć o 15-20%. W przypadku nawrotu, należy w kolejnych cyklach dodatkowo zmniejszyć dawki bolusu i infuzji 5-FU o 20%. W przypadku nawrotu po zmniejszeniu dawek irynotekanu i 5-FU, należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu leczniczego ZALTRAP do 2 mg/kg mc. Należy rozważyć zastosowanie czynnika wzrostu kolonii granulocytów (ang. G-CSF, <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>).
Łagodne do umiarkowanych reakcje nadwrażliwości na produkt leczniczy ZALTRAP (w tym zaczerwienienie twarzy, wysypka, pokrzywka i świąd)	Infuzję należy czasowo wstrzymać do czasu ustąpienia reakcji. Można zastosować leczenie kortykosteroidami i (lub) lekami przeciwhistaminowymi zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W kolejnych cyklach należy rozważyć zastosowanie wstępnego leczenia kortykosteroidami i (lub) lekami przeciwhistaminowymi.
Ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym skurcz oskrzeli, duszność, obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne)	Należy przerwać podawanie produktów leczniczych według schematu ZALTRAP /FOLFIRI i wdrożyć odpowiednie leczenie.
Opóźnienie leczenia lub modyfikacja dawki produktu leczniczego ZALTRAP	
Nadciśnienie tętnicze	Podawanie produktu leczniczego ZALTRAP należy wstrzymać do czasu uzyskania kontroli nadciśnienia tętniczego. W przypadku nawrotu ciężkiego nadciśnienia tętniczego, schemat leczenia należy wstrzymać do czasu uzyskania kontroli, a dawkę leku w kolejnych cyklach zmniejszyć do 2 mg/kg mc.

Białkomocz	Podawanie produktu leczniczego ZALTRAP należy wstrzymać, gdy obserwuje się białkomocz ≥ 2 gramy na 24 godziny i przywrócić gdy białkomocz będzie wynosić < 2 gramów na 24 godziny. W przypadku nawrotu, leczenie należy wstrzymać do czasu, gdy białkomocz zmniejszy się do < 2 gramów na 24 godziny, a następnie zmniejszyć dawkę leku do 2 mg/kg mc.
Modyfikacja dawki według schematu FOLFIRI w czasie stosowania w skojarzeniu z produktem leczniczym ZALTRAP	
Ciężkie zapalenie jamy ustnej i erytrodyzestezja dłoniowopodeszwowa	Należy zmniejszyć dawkę bolusu 5-FU oraz dawkę podawaną w infuzji o 20%.
Ciężka biegunka	Należy zmniejszyć dawkę irynotekanu o 15-20%. W przypadku nawrotu ciężkiej biegunki w kolejnym cyklu, należy zmniejszyć dawkę bolusu 5-FU i dawkę infuzji także o 20%. W przypadku, gdy ciężka biegunka utrzymuje się po zmniejszeniu obu dawek, należy przerwać podawanie produktów leczniczych w schemacie FOLFIRI. Należy wdrożyć leczenie lekami przeciwbiegunkowymi i nawadnianie w miarę potrzeby.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

W głównym badaniu klinicznym u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (MCRC), 28,2% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat i < 75 lat, a 5,4% pacjentów było w wieku ≥ 75 lat. U osób w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego ZALTRAP.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy ZALTRAP nie ma zastosowania u dzieci i młodzieży we wskazaniu: rak jelita grubego z przerzutami.

Sposób podawania

Produkt leczniczy ZALTRAP podaje się wyłącznie w infuzji dożylniej przez 1 godzinę. Z uwagi na hiperosmolalność (1000 mOsmol/kg) koncentratu produktu leczniczego ZALTRAP, nie wolno podawać produktu leczniczego ZALTRAP w postaci nierozcieńczonego koncentratu jako pojedynczej dawki ani w bolusie dożylnym. Produktu leczniczego ZALTRAP nie wolno wstrzykiwać do ciała szklistego.

Każda fiolka koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego (pojedyncza dawka) zastosowania.

Rozcieńczone roztwory produktu leczniczego ZALTRAP należy podawać przy użyciu zestawów do infuzji zawierających filtr polietersulfonowy o wielkości porów 0,2 mikrona.

Zestawy do infuzji powinny być wykonane z jednego z następujących materiałów:

- Polichlorek winylu (PVC) zawierający ftalan bis(2-etyloheksylu) (DEHP)
- PVC wolny od DEHP, zawierający trioktylotrimellitat (TOTM)
- Polipropylen
- polietylen pokryty PVC
- poliuretan

Nie wolno używać filtrów wykonanych z polifluorku winylidenu (PVDF) lub nylonu.

4.3.1.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe.
Kod ATC: jeszcze nie przydzielony.

Mechanizm działania

Naczyniowo-śródbłonkowe czynniki wzrostu A i B (VEGF-A, VEGF-B), oraz łożyskowy czynnik (PLGF) należą do rodziny VEGF czynników naczyniotwórczych, mogących działać jako silne czynniki mitogenne, chemotaktyczne, oraz wpływające na przepuszczalność naczyń krwionośnych na poziomie komórek śródbłonka. VEGF-A działa przez dwie receptorowe kinazy tyrozynowe VEGFR-1 i VEGFR-2, obecne na powierzchni komórek śródbłonka. PLGF i VEGF-B wiążą się tylko z VEGFR-1, który obecny jest też na powierzchni leukocytów. Nadmierna aktywacja tych receptorów przez VEGF-A może skutkować patologicznym namnażaniem nowych naczyń i nadmierną przepuszczalnością naczyń krwionośnych. PLGF związany jest także z patologicznym namnażaniem nowych naczyń krwionośnych i rekrutacją komórek zapalnych przez nowotwór.

Aflibercept, znany także jako VEGF TRAP w literaturze naukowej, jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym składającym się z części wiążących VEGF z zewnątrzkomórkowych domen ludzkiego receptora VEGF 1 i 2 powiązanego z fragmentem Fc ludzkiej IgG1. Aflibercept wytwarzany jest metodą rekombinacji DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w liniach komórkowych K-1 z komórek jajnika chomika chińskiego. Aflibercept jest dimerem glikoproteinowym o masie cząsteczkowej części białkowej wynoszącej 97 kilodaltonów (kDa) i zawiera grupę glikozyłową stanowiącą dodatkowo 15% całkowitej masy cząsteczkowej, co daje całkowitą masę cząsteczkową wynoszącą 115 kDa.

Aflibercept działa jako rozpuszczalny fałszywy receptor wiążący się z VEGF-A, przy czym cechuje się większym powinowactwem niż natywne receptory oraz związane ligandy PLGF i VEGF-B.

Poprzez działanie jako pułapka ligandów, aflibercept zapobiega wiązaniu endogennych ligandów do ich pokrewnych receptorów i dzięki temu blokuje sygnalizację poprzez receptory.

Aflibercept blokuje aktywację receptorów VEGF i proliferację komórek śródbłonka, hamując wzrost nowych naczyń krwionośnych dostarczających guzowi tlen i składniki odżywcze.

Aflibercept wiąże się z ludzkim VEGF-A (stała dysocjacji w stanie równowagi KD wynosi 0,5 pM dla VEGF-A165 i 0,36 pM dla VEGF-A121), ludzkim PLGF (KD wynosi 39 pM dla PLGF-2) oraz ludzkim VEGF-B (KD wynosi 1,92 pM) tworząc stabilne obojętne kompleksy bez wykrywalnej aktywności biologicznej.

4.3.1.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na aflibercept lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Podawanie do oka i (lub) do ciała szklistego z uwagi na właściwości hiperosmotyczne produktu leczniczego ZALTRAP.

Aby uzyskać dodatkowe informacje o przeciwwskazaniach dotyczących stosowania składowych schematu FOLFIRI (irynotekanu, 5-FU i kwasu folinowego) należy zapoznać się z odpowiednimi aktualnymi charakterystykami produktu leczniczego.

4.3.1.5 Przedawkowanie

Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania afliberceptu podawanego w dawkach przekraczających 7 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 9 mg/kg mc. co 3 tygodnie. Najczęściej obserwowane objawy niepożądane podczas stosowania produktu w tych dawkach były podobne do objawów obserwowanych podczas stosowania dawek terapeutycznych.

Nie ma swoistej odtrutki po przedawkowaniu produktu leczniczego ZALTRAP. W przypadkach przedawkowania należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące, szczególnie w aspekcie monitorowania i leczenia nadciśnienia tętniczego i białkomoczu. Pacjenta należy poddać ścisłej obserwacji lekarskiej w celu monitorowania wszelkich objawów niepożądanych.

4.3.1.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo produktu leczniczego ZALTRAP w skojarzeniu z produktami leczniczymi podawanymi według schematu FOLFIRI oceniano w badaniu prowadzonym z udziałem 1216 pacjentów, uprzednio leczonych z powodu raka jelita grubego z przerzutami wśród których 611 z tych pacjentów otrzymywało produkt leczniczy ZALTRAP w dawce 4 mg/kg mc. co dwa tygodnie (jeden cykl) oraz 605 pacjentów otrzymywało produkty lecznicze podawane według schematu placebo/FOLFIRI w badaniu fazy III. Pacjenci otrzymali średnią liczbę 9 cykli schematu ZALTRAP/FOLFIRI.

Najczęściej obserwowane działania niepożądane (wszystkich stopni ciężkości, częstość występowania $\geq 20\%$) zgłaszane z częstością o przynajmniej 2% większą dla schematu ZALTRAP/FOLFIRI w porównaniu do schematu placebo/FOLFIRI w kolejności malejącej częstości występowania to leukopenia, biegunka, neutropenia, białkomocz, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, małopłytkowość, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT), nadciśnienie tętnicze, utrata masy ciała, zmniejszenie łaknienia, krwawienia z nosa, ból brzucha, zaburzenia głosu, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz ból głowy.

Najczęściej zgłaszane reakcje stopnia 3.-4. (występujące z częstością $\geq 5\%$) obserwowane z częstością o przynajmniej 2% większą dla schematu ZALTRAP/FOLFIRI w porównaniu do schematu placebo/FOLFIRI w kolejności malejącej częstości występowania to neutropenia, biegunka, nadciśnienie tętnicze, leukopenia, zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, białkomocz i osłabienie.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane prowadzące do trwałego odstawienia leku u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI to zaburzenia naczyniowe (3,8%), w tym nadciśnienie tętnicze (2,3%), zakażenia (3,4%), osłabienie/zmęczenie (1,6%; 2,1%), biegunka (2,3%), odwodnienie (1%), zapalenie jamy ustnej (1,1%), neutropenia (1,1%), białkomocz (1,5%) i zatorowość płucna (1,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych zgłaszane u pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI w porównaniu do pacjentów leczonych według schematu placebo/FOLFIRI przedstawiono w Tabeli 1 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i kategorii częstości występowania wg MedDRA. Działania niepożądane przedstawione w Tab. 27 są zdefiniowane jako każde niepożądane zdarzenie kliniczne lub zaburzenie wyników badań laboratoryjnych, które różniło się o $\geq 2\%$ (odchylenia wszystkich stopni ciężkości) u pacjentów leczonych afliberceptem w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo w badaniu MCRC. Włączając tych pacjentów, których wyniki nie przekroczyły tego progu, ale były zgodne z klasą anty-VEGF i były obserwowane w badaniu z afliberceptem. Natężenie działań niepożądanych przedstawiono w stopniach według klasyfikacji NCI CTC wersja 3.0 (stopień ≥ 3 = G ≥ 3).

Częstości występowania oparto na wszystkich stopniach ciężkości i zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $<1/1\,000$); bardzo rzadko ($<1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 28. Reakcje niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI z badania MCRC

Klasyfikacja układów i narządów Kategoria częstości występowania	Działanie niepożądane	
	Wszystkie stopnie	Stopnie ≥ 3
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Bardzo często	Zakażenie	Zakażenie
Często	Zakażenie neutropeniczne/posocznica neutropeniczna Zakażenie układu moczowego Zakażenie nosogardzieli	Zakażenie neutropeniczne/posocznica neutropeniczna
Niezbyt często		Zakażenie układu moczowego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	Leukopenia (2) Neutropenia (2) Małopłytkowość (2)	Leukopenia (2) Neutropenia (2)
Często	Gorączka neutropeniczna	Gorączka neutropeniczna Małopłytkowość (2)
Zaburzenia układu immunologicznego		
Często	Reakcje nadwrażliwości	
Niezbyt często		Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia Zmniejszenie masy ciała	
Często	Odwodnienie	Odwodnienie Zmniejszenie łaknienia Zmniejszenie masy ciała
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często	Ból głowy	
Często		Ból głowy
Niezbyt często	PRES (4)	PRES (4)
Zaburzenia naczyniowe		
Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze

Klasyfikacja układów i narządów Kategoria częstości występowania	Działanie niepożądane	
	Wszystkie stopnie	Stopnie ≥ 3
	Krwotok	
Często	Zakrzep i zator tętniczy Zakrzep i zator żylny	Zakrzep i zator tętniczy Zakrzep i zator żylny Krwotok
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	Duszność Krwawienie z nosa Zaburzenia głosu	
Często	Ból jamy ustnej i gardła Wyciek płynu z nosa	
Niezbyt często		Duszność Krwawienie z nosa Zaburzenia głosu Ból jamy ustnej i gardła
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	Biegunka Zapalenie jamy ustnej Ból brzucha Ból w nadbrzuszu	Biegunka Zapalenie jamy ustnej
Często	Krwawienie z odbytu Przetoka Aftowe zapalenie jamy ustnej Guzki krwawnicze Ból odbytu Ból zęba	Ból brzucha Ból w nadbrzuszu
Niezbyt często	Perforacja przewodu pokarmowego	Perforacja przewodu pokarmowego Krwawienie z odbytu Przetoka Aftowe zapalenie jamy ustnej Ból odbytu
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Bardzo często	Zwiększona aktywność AspAT (2) Zwiększona aktywność AlAT (2)	
Często		Zwiększona aktywność AspAT (2) Zwiększona aktywność AlAT (2)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	Zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej	
Często	Nadmierna pigmentacja skóry	Zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej
Niezbyt często	Zaburzenia gojenia ran	Zaburzenia gojenia ran
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Bardzo często	Białkomocz (3) Zwiększenie stężenie kreatyniny w surowicy	
Często		Białkomocz (3)
Niezbyt często	Zespół nerczycowy Mikroangiopatia zakrzepowa	Zespół nerczycowy Mikroangiopatia zakrzepowa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	Stany osłabienia	Stany osłabienia
Uwaga: Działania niepożądane zgłaszane są zgodnie z MedDRA w wersji MedDRA13.1 i według nasilenia zgodnie z NCI CTC w wersji 3.0		

Klasyfikacja układów i narządów Kategoria częstości występowania	Działanie niepożądane	
	Wszystkie stopnie	Stopnie ≥ 3
(2) Na podstawie wyników badań laboratoryjnych (odsetki dotyczą pacjentów z badaniami laboratoryjnymi)		
(3) Kompilacja danych klinicznych i laboratoryjnych		
(4) Niestwierdzone w badaniu MCRC; jednak PRES był zgłaszany u pacjentów leczonych afliberceptem w innych badaniach klinicznych, w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią inną niż FOLFIRI.		

W głównym badaniu prowadzonym u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami niedokrwistość, nudności, wymioty, zaparcia, tętno, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej i zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy występowały u $\geq 20\%$ pacjentów. Były one porównywalne w obu grupach, a różnica między grupami nie przekraczała $\geq 2\%$ częstości występowania dla schematu ZALTRAP/FOLFIRI.

4.3.1.7 Kompetencje personelu

Produkt leczniczy ZALTRAP należy stosować pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

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

4.3.2 Triflurydyna + typiracyl

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące triflurydyny z typiracylem. Dane dotyczące analizowanej technologii opcjonalnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 28 podsumowano charakterystykę triflurydyny z typiracylem, będących jednym z komparatorów w analizie [ChPL Leku Lonsurf].

Tab. 29. Charakterystyka komparatorów – triflurydyna + typiracyl.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Lonsurf, tabl. powł., 15+6,14 mg, 20 szt., kod GTIN: 05901571320618 Lonsurf, tabl. powł., 15+6,14 mg, 60 szt., kod GTIN: 05901571320625 Lonsurf, tabl. powł., 20+8,19 mg, 20 szt., kod GTIN: 05901571320632 Lonsurf, tabl. powł., 20+8,19 mg, 60 szt., kod GTIN: 05901571320649
Kod ATC	L01BC59
Substancja czynna	Triflurydyna i chlorowodorek typiracylu
Wskazanie	Lonsurf jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia, tj. chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anty-VEGF oraz leków anty-EGFR.
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa produktu Lonsurf u dorosłych to 35 mg/m ² pc./dawkę podawana doustnie dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu, podawana tak długo, jak długo obserwuje się korzyści z leczenia lub do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.
Droga podania	Doustne

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt Lonsurf jest złożony z przeciwnowotworowego analogu nukleozydowego tymidyny, triflurydyny, oraz z inhibitora fosforylasy tymidynowej (TPazy), typiracylu chlorowodorku, w stosunku molowym 1:0,5 (stosunek masowy 1:0,471). Po wychwycie w komórkach rakowych, triflurydyna jest fosforylowana przez kinazę tymidynową, następnie metabolizowana w komórkach do substratu kwasu deoksyrybonukleinowego DNA i wbudowana bezpośrednio w DNA, tym samym zaburzając funkcję DNA, aby zapobiec proliferacji komórek. Triflurydyna jest jednak szybko rozkładana przez TPazę i łatwo metabolizowana w wyniku efektu pierwszego przejścia po podaniu doustnym, stąd dołączenie inhibitora TPazy, typiracylu chlorowodorku. W badaniach nieklinicznych skojarzenie triflurydyny i typiracylu chlorowodorku wykazywało przeciwnowotworową aktywność przeciw liniom komórek raka jelita grubego zarówno wrażliwych jak i opornych na 5-fluorouracyl (5-FU). Cytotoksyczna aktywność podawanych w skojarzeniu triflurydyny i typiracylu chlorowodorku przeciwko kilku przeszczepom ludzkich nowotworów wysoce korelowała z ilością triflurydyny wbudowanej w DNA, co sugeruje, że jest to główny mechanizm działania.
--	---

Źródło: ChPL Leku Lonsurf

4.3.2.1 Zarejestrowane wskazania

Lonsurf jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia, tj. chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anty-VEGF oraz leków anty-EGFR.

4.3.2.2 Dawkowanie i sposób podania

Lonsurf powinien być przepisywany przez lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowej.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa produktu Lonsurf u dorosłych to 35 mg/m² pc./dawkę podawana doustnie dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu, podawana tak długo, jak długo obserwuje się korzyści z leczenia lub do momentu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

Dawkowanie oblicza się na podstawie powierzchni ciała pacjenta. Dawkę należy zaokrąglić do najbliższej wartości zwiększanej o 5 mg. Nie należy przekraczać 80 mg/dawkę.

Jeśli dawki pominięto lub wstrzymano, pacjent nie powinien przyjąć pominiętych dawek.

Tab. 30. Dawka początkowa obliczona na podstawie powierzchni ciała pacjenta.

Dawka początkowa	Powierzchnia ciała (m ² pc.)	Dawka w mg (2 x na dobę)	Liczba tabletek na dawkę		Całkowita dawka dobową (mg)
			15 mg	20 mg	
35 mg/m ² pc.	< 1,07	35	1	1	70
	1,07 - 1,22	40	0	2	80

Dawka początkowa	Powierzchnia ciała (m ² pc.)	Dawka w mg (2 x na dobę)	Liczba tabletek na dawkę		Całkowita dawka dobową (mg)
			15 mg	20 mg	
	1,23 - 1,37	45	3	0	90
	1,38 - 1,52	50	2	1	100
	1,53 - 1,68	55	1	2	110
	1,69 - 1,83	60	0	3	120
	1,84 - 1,98	65	3	1	130
	1,99 - 2,14	70	2	2	140
	2,15 - 2,29	75	1	3	150
	≥ 2,30	80	0	4	160

Zalecana modyfikacja dawki

Może być konieczne dostosowanie dawki, ze względu na bezpieczeństwo pacjenta oraz tolerowanie przez niego leku.

Zezwala się maksymalnie na 3 zmniejszenia dawki do minimalnej dawki 20 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Nie zezwala się na zwiększenie dawki, jeśli była wcześniej zmniejszona.

W przypadku wystąpienia u pacjentów hematologicznych i (lub) niehematologicznych objawów toksyczności należy przestrzegać kryteriów przerwania, wznowienia i zmniejszenia dawkowania.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

- Łagodne zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny 60 do 89 ml/min) lub umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 59 ml/min)

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie zaleca się dostosowania dawki początkowej.

- *Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) lub końcowe stadium niewydolności nerek*

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub z końcowym stadium niewydolności nerek nie zaleca się podawania produktu, ponieważ nie ma dostępnych danych dotyczących tych pacjentów.

Zaburzenie czynności wątroby

- *Łagodne zaburzenie czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby nie zaleca się dostosowania dawki początkowej.

- *Umiarkowane lub ciężkie zaburzenie czynności wątroby*

U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby nie zaleca się podawania produktu, ponieważ nie ma dostępnych danych dotyczących tych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku ≥ 65 lat nie jest wymagane dostosowanie dawki początkowej. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu u pacjentów powyżej 75 lat są ograniczone.

Dzieci i młodzież

Nie ma wskazań do stosowania produktu Lonsurf u dzieci i młodzieży w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego.

Rasa

Nie jest konieczne dostosowanie dawki początkowej w zależności od rasy pacjenta. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Lonsurf u pacjentów rasy czarnej/będących Afroamerykanami, ale nie ma biologicznego uzasadnienia, aby oczekiwać różnic między podgrupami populacji ogólnej.

Sposób podawania

Lonsurf jest przeznaczony do podawania doustnego. Należy zażyć tabletki popijając szklanką wody w ciągu godziny po zakończeniu porannego i wieczornego posiłku.

4.3.2.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, antymetaboliy.

Kod ATC: L01BC59.

Produkt Lonsurf jest złożony z przeciwnowotworowego analogu nukleozydowego tymidyny, triflurydyny, oraz z inhibitora fosforylasy tymidynowej (TPazy), typiracylu chlorowodoru, w stosunku molowym 1:0,5 (stosunek masowy 1:0,471).

Po wychwycie w komórkach rakowych, triflurydyna jest fosforylowana przez kinazę tymidynową, następnie metabolizowana w komórkach do substratu kwasu deoksyrybonukleinowego DNA i wbudowana bezpośrednio w DNA, tym samym zaburzając funkcję DNA, aby zapobiec proliferacji komórek.

Triflurydyna jest jednak szybko rozkładana przez TPazę i łatwo metabolizowana w wyniku efektu pierwszego przejścia po podaniu doustnym, stąd dołączenie inhibitora TPazy, typiracylu chlorowodoru.

W badaniach nieklinicznych skojarzenie triflurydyny i typiracylu chlorowodoru wykazywało przeciwnowotworową aktywność przeciw liniom komórek raka jelita grubego zarówno wrażliwych jak i opornych na 5-fluorouracyl (5-FU).

Cytotoksyczna aktywność podawanych w skojarzeniu triflurydyny i typiracylu chlorowodoru przeciwko kilku przeszczepom ludzkich nowotworów wysoce korelowała z ilością triflurydyny wbudowanej w DNA, co sugeruje, że jest to główny mechanizm działania.

4.3.2.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.2.5 Przedawkowanie

Największa dawka produktu Lonsurf, podawana w badaniach klinicznych, wynosiła 180 mg/m²pc. Na dobę.

Działania niepożądane zgłaszane w związku z przedawkowaniem były zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa.

Głównym spodziewanym powikłaniem przedawkowania jest hamowanie czynności szpiku kostnego.

Nie ma odtrutki w przypadku przedawkowania produktu Lonsurf.

Leczenie przedawkowania powinno obejmować typowe w takich przypadkach postępowanie polegające na zwalczaniu obserwowanych objawów klinicznych i zapobieganiu rozwojowi powikłań.

4.3.2.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższe obserwowane działania niepożądane u pacjentów przyjmujących Lonsurf to hamowanie czynności szpiku kostnego oraz toksyczne działanie na układ pokarmowy.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 30\%$) u pacjentów przyjmujących Lonsurf są: neutropenia [54% (35% $\geq$ stopień 3.)], nudności [39% (1% $\geq$ stopień 3.)], zmęczenie [35% (4% $\geq$ stopień 3.)], niedokrwistość [32% (13% $\geq$ stopień 3.)] i leukopenia [31% (12% $\geq$ stopień 3.)].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących Lonsurf, które powodowały przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki, opóźnienie podania dawki lub przerwanie dawkowania, były neutropenia, ogólne pogorszenie stanu zdrowia, niedokrwistość, neutropenia z gorączką, zmęczenie, biegunka i duszność.

Wykaz działań niepożądanych w tabeli

Działania niepożądane obserwowane u 533 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, leczonych dawką początkową produktu Lonsurf wynoszącą 35 mg/m²pc./dawkę, w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym III fazy (RECOURSE), przedstawiono w Tab. 30.

Zostały pogrupowane według klasyfikacji System Organ Class (SOC) oraz terminów słownika Medical Dictionary for Regulatory (MedDRA) w celu opisanie reakcji polekowej, jej synonimów i związanych z tym stanów.

Działania niepożądane pogrupowano według częstości ich występowania. Grupy wyodrębnione pod względem częstości występowania zdefiniowano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 31. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, leczonych produktem Lonsurf w badaniu klinicznym III fazy (RECOURSE).

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)a	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenie dolnych dróg oddechowych Zakażenie górnych dróg oddechowych	Posocznica ^b Zakażne zapalenie jelit Zakażenie płuc

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)a	Bardzo często	Często	Niezbyt często
			Zakażenie dróg żółciowych Grypa Zakażenie dróg moczowych Zakażenie dziąseł Półpasiec Grzybica stóp Kandydoza Zakażenie bakteryjne Zakażenie
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Ból nowotworowy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia Leukopenia Niedokrwistość Małopłytkowość	Neutropenia z gorączką Limfopenia Monocytoza	Pancytopenia Granulocytopenia Zmniejszona liczba monocytów krwi Niedobór krwinek czerwonych Leukocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	Niedobór albumin we krwi	Odwodnienie Hiperqlikemia Hiperkaliemia Hipokaliemia Hipofosfatemia Hipernatremia Hiponatremia Hipokalcemia Dna moczanowa
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność	Lęk
Zaburzenia układu nerwowego		Zaburzenie smaku Neuropatia obwodowa Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego Ból głowy	Neurotoksyczność Nieprawidłowe odczuwanie bodźców Przeczulica Niedoczulica Omdlenie Parestezja Uczucie pieczenia Letarg
Zaburzenia oka			Zmniejszona ostrość widzenia Zamazane widzenie Podwójne widzenie Zaćma Zapalenie spojówek Suchość oczu
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego Dolegliwości uszne
Zaburzenia serca			Dławica piersiowa Zaburzenia rytmu Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe		Zaczerwienienie twarzy	Zator Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność Kaszel	Zator tętnicy płucnej Wysięk opłucnowy Wyciek wodnisty z nosa Chrypka

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)a	Bardzo często	Często	Niezbyt często
			Ból jamy ustnej i gardła Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności Wymioty	Ból brzucha Zaparcia Zapalenie jamy ustnej Zaburzenia w obrębie jamy ustnej	Krwotoczne zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy Krwotok żołądkowo-jelitowy Ostre zapalenie trzustki Wodobrzusze Niedrożność jelita Podniedrożność jelita Zapalenie okrężnicy Zapalenie żołądka Refluksowe zapalenie żołądka Zapalenie przełyku Zaburzenie opróżniania żołądka Rozdęcie brzucha Zapalenie odbytu Owrzodzenie jamy ustnej Dyspepsja Choroba refluksowa przełyku Ból odbytu Polip policzka Krwawienie z dziąseł Zapalenie języka Choroba przyzębia Zaburzenia zębów Odruchy wymiotne Wzdęcie z oddawaniem wiatrów Cuchnący oddech
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Hiperbilirubinemia	Toksyczne działanie na wątrobę Poszerzenie dróg żółciowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zespół dłoniowopodeszwowy (zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej) ^c Wysypka Łysienie Świąd Sucha skóra	Złuszczenie skóry Pokrzywka Reakcja nadwrażliwości na światło Rumień Trądzik Nadmierne pocenie Powstawanie pęcherzy Zaburzenia paznokci
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Obrzęk stawów Ból stawu Ból kości Ból mięśni Ból mięśniowo-szkieletowy Osłabienie mięśni Kurcze mięśni Ból kończyny Uczucie ciężkości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Białkomocz	Niewydolność nerek Niezakazne zapalenie pęcherza moczowego Zaburzenie oddawania moczu Krwimocz Obecność krwinek białych w moczu

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)a	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia miesiączkowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Gorączka Obrzęk Zapalenie błon śluzowych Złe samopoczucie	Ogólne pogorszenie stanu zdrowia Ból Uczucie zmiany temperatury ciała Suchość skóry
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG Zwiększenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) Wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji Zwiększenie stężenia mocznika we krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Zmniejszenie stężenia białka całkowitego we krwi Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego we krwi Zmniejszenie wartości hematokrytu

- a. Różne preferowane wg MedDRA terminy, które były uważane jako podobne klinicznie, zgrupowano pod jednym określeniem.
b. Zgłaszano przypadki zgonów.
c. Reakcja skórna dłoni i stóp.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, przyjmujących Lonsurf, z większą częstością wystąpiły następujące działania niepożądane w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat: neutropenia 3. lub 4. stopnia (48% wobec 30%), niedokrwistość 3. stopnia (26% wobec 12%), leukopenia 3. lub 4. stopnia (26% wobec 18%) oraz małopłytkowość 3. lub 4. stopnia (9% wobec 2%).

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu, dotyczące stosowania u pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym lub nawracającym rakiem jelita grubego

Po zarejestrowaniu produktu w Japonii, u pacjentów otrzymujących Lonsurf zgłaszano wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc.

4.3.2.7 Kompetencje personelu

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

4.3.3 Bewacyzumab

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące bewacyzumabu. Dane dotyczące analizowanej technologii opcjonalnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 31 podsumowano charakterystykę bewacyzumabu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Leku Abevmy].

Tab. 32. Charakterystyka komparatorów – bewacyzumab.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol.a 16 ml, kod GTIN: 05397315000074 Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol.a 4 ml, kod GTIN: 05397315000067
Kod ATC	L01XC07
Substancja czynna	Bewacyzumab
Wskazanie	Abevmy w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.
Dawkowanie	<u>Rak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (mCRC)</u> Zalecana dawka produktu Abevmy podawana w postaci infuzji dożylniej to zarówno 5 mg/kg masy ciała (mc.) lub 10 mg/kg mc. podawana co 2 tygodnie jak i 7,5 mg/kg mc. lub 15 mg/kg mc. podawana co 3 tygodnie. Zaleca się prowadzenie leczenia aż do wystąpienia progresji choroby zasadniczej lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonna. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowo powstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza.

Źródło: ChPL Leku Abevmy

4.3.3.1 Zarejestrowane wskazania

Abevmy w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.

Terapia skojarzona Abevmy z chemioterapią opartą o paklitaksel jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi. W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących statusu receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2).

Terapia skojarzona Abevmy z kapecytabiną jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni. Pacjenci, którzy otrzymali taksany lub antracykliny w ramach leczenia uzupełniającego w czasie ostatnich 12 miesięcy nie powinni być leczeni produktem Abevmy w skojarzeniu z kapecytabiną. W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących statusu receptora HER2.

Abevmy w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.

Abevmy w skojarzeniu z erlotynibem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z aktywującymi mutacjami w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).

Abevmy w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki.

Abevmy w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO [Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa]) rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej.

Abevmy w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.

Abevmy w skojarzeniu z paklitakselem, topotekanem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii i u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.

Abevmy, w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.

4.3.3.2 Dawkowanie i sposób podania

Nie wstrząsać fiolką.

Podawanie Abevmy musi być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Rak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (mCRC)

Zalecana dawka produktu Abevmy podawana w postaci infuzji dożylniej to zarówno 5 mg/kg masy ciała (mc.) lub 10 mg/kg mc. podawana co 2 tygodnie jak i 7,5 mg/kg mc. lub 15 mg/kg mc. podawana co 3 tygodnie.

Zaleca się prowadzenie leczenia aż do wystąpienia progresji choroby zasadniczej lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby modyfikowania dawek u pacjentów ≥ 65 lat.

Osoby z zaburzeniami czynności nerek

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia u osób z zaburzeniami czynności nerek.

Osoby z zaburzeniami czynności wątroby

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia u osób z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

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

Nie ma wskazań do stosowania bewacyzumabu u dzieci i młodzieży w leczeniu raka okrężnicy, odbytnicy, piersi, płuca, jajnika, jajowodu, otrzewnej, szyjki macicy i nerki.

Sposób podawania

Abevmy podaje się dożylnie. Pierwszą dawkę należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. W przypadku, gdy pacjent dobrze tolerował podanie leku, drugą dawkę można podać w postaci 60-minutowego wlewu. Jeżeli i w tym przypadku tolerancja była dobra, kolejne wlewy mogą być podawane w ciągu 30 minut.

Nie podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Nie zaleca się zmniejszania dawki leku w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Jeśli jest to wskazane, terapia powinna być trwale przerwana lub odłożona w czasie.

4.3.3.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, pozostałe leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.

Kod ATC: L01XC07.

Mechanizm działania

Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonna. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowo powstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza.

4.3.3.4 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nadwrażliwość na produkty otrzymywane z komórek jajnika chomika chińskiego CHO) lub inne rekombinowane ludzkie lub humanizowane przeciwciała.

- Cięża.

4.3.3.5 Przedawkowanie

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

4.3.3.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Sumaryczny profil bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu jest oparty na danych pochodzących od 5 700 pacjentów z różnymi nowotworami, w większości otrzymujących bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią w ramach badań klinicznych.

Do najcięższych działań niepożądanych należały:

- perforacje żołądkowo-jelitowe,
- krwotoki, w tym krwotoki płucne/krwiopłucie, częściej występujące u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca,
- tętnicza zakrzepica zatorowa

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w tym punkcie zostały uporządkowane wg następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej kategorii częstości występowania, działania niepożądane zostały wymienione według malejącego stopnia ciężkości.

W Tab. 32, Tab. 33, Tab. 34 przedstawiono działania niepożądane związane ze stosowaniem bewacyzumabu w skojarzeniu z różnymi rodzajami chemioterapii w licznych wskazaniach, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Tab. 32 zawiera wszystkie działania niepożądane według częstości występowania, które zostały ocenione jako mające związek ze stosowaniem bewacyzumabu na podstawie:

- porównania częstości działań niepożądanych pomiędzy ramionami badań klinicznych otrzymującymi bewacyzumab (z przynajmniej 10% różnicą w porównaniu do grupy kontrolnej dla reakcji w stopniu nasilenia 1-5 wg skali NCI-CTCAE lub przynajmniej 2% różnicą w porównaniu do grupy kontrolnej dla reakcji w stopniu nasilenia 3-5 wg skali NCI-CTCAE),
- badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu po wprowadzeniu do obrotu,

- spontanicznego zgłaszania działań niepożądanych,
- badań epidemiologicznych/nieinterwencyjnych lub obserwacyjnych,
- lub na podstawie oceny zgłoszeń pojedynczych przypadków działań niepożądanych.

Tab. 33 zawiera częstość występowania ciężkich działań niepożądanych. Ciężkie działania niepożądane zostały określone jako obserwowane z przynajmniej 2% różnicą w porównaniu do grupy kontrolnej w badaniach klinicznych dla reakcji w stopniu nasilenia 3-5 wg skali NCI-CTCAE. Tab. 33 zawiera również działania niepożądane, które zostały uznane przez podmiot odpowiedzialny za mające znaczenie kliniczne lub ciężkie.

W stosownych przypadkach w Tab. 32 i Tab. 33 przedstawiono działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Szczegółowe informacje na temat działań niepożądanych obserwowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu zawiera Tab. 34.

Działania niepożądane przedstawione poniżej w tabelach były dodawane do odpowiedniej kategorii częstości występowania według największej częstości występowania w dowolnym wskazaniu. Niektóre działania niepożądane występują często podczas stosowania chemioterapii, jednakże bewacyzumab może zaostrzać te reakcje, gdy jest stosowany w skojarzeniu z chemioterapią. Przykładem jest zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej obserwowany w czasie stosowania pegylowanej liposomalnej doksorubicyny lub kapecytabiny, obwodowa neuropatia czuciowa w czasie stosowania paklitakselu lub oksaliplatyny, zaburzenia dotyczące paznokci i łysienie w czasie stosowania paklitakselu lub zanokcica w czasie stosowania erlotynibu.

Tab. 33. Działania niepożądane według częstości występowania.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Posocznica, Ropień ^{b,d} , Zapalenie tkanki łącznej, Zakażenie, Zakażenie dróg moczowych	Martwicze zapalenie powięzi ^a		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna, Leukopenia, Neutropenia ^b , Małopłytkowość	Niedokrwistość, Limfopenia			
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość, reakcje związane z wlewem ^{a,b,d}	Wstrząs anafilaktyczny		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Anoreksja, Hipomagnezemia, Hiponatremia	Odwodnienie			
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa ^b , Dyzartria, Ból głowy,	Udar mózgu, Omdlenie, Senność	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii ^{a,b} , ^d	Encefalopatia nadciśnieniowa ^a	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
	Zaburzenie smaku				
Zaburzenia oka	Zaburzenie oka, Zwiększone łzawienie				
Zaburzenia serca		Zastoinowa niewydolność serca ^{b,d} , Częstoskurcz nadkomorowy			
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze ^{b,d} , Zakrzepica zatorowa (żylna) ^{b,d}	Zakrzepica zatorowa (tętnicza) ^{b,d} , Krwotok ^{b,d} , Zakrzepica żył głębokich			Mikroangiopatia zakrzepowa nerek ^{a,b} , Tętniak i rozwarstwienie tętnicy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, Nieżyt nosa, Krwawienie z nosa, Kaszel	Krwotok płucny/ krwiopłucie ^{b,d} , Zatorowość płucna, Niedotlenienie, Zaburzenie mowy ^a			Nadciśnienie płucne ^a , Perforacja przegrody nosowej ^a
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwotok z odbytnicy, Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, Zaparcia, Biegunka, Nudności, Wymioty, Ból brzucha	Perforacje żołądkowo-jelitowe ^{b,d} , Perforacja jelita, Niedrożność jelita, Niedrożność jelit, Przetoki odbytniczopochwowe ^{d,e} , Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, Ból odbytu			Owrzodzenie żołądka i jelita
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Perforacja pęcherzyka żółciowego ^{a,b}
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Komplikacje w gojeniu ran ^{b,d} , Zapalenie skóry złuszczone, Sucha skóra, Przebarwienie skóry	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów, Ból mięśni	Przetok ^{a,b,d} , Oslabienie mięśni, Ból pleców			Martwica kości szczęki ^{a,b} Martwica kości innych niż szczęki lub żuchwy ^{a,f}
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz ^{b,d}				
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niewydolność jajników ^{a,c,d}	Ból miednicy			
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne					Wady rozwojowe płodu ^{a,b}

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ostabienie, Zmęczenie, Gorączka, Ból, Zapalenie błon śluzowych	Ospatość			
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała				

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

a Więcej informacji można znaleźć w Tabeli 3 „Zdarzenia niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu”.

b Pojęcia medyczne przedstawiają zbiorcze działania niepożądane a nie pojedyncze jednostki chorobowe lub terminy medyczne słownika MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Pojęcia te mogą być związane z takim samym podłożem patofizjologicznym (np. działania niepożądane o charakterze zakrzepowo-zatorowym, wliczając w to incydenty w obrębie naczyń mózgowych, zawał mięśnia sercowego, przemijające napady niedokrwienne mózgu i inne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe).

c Na podstawie dodatkowego badania obejmującego 295 uczestniczek badania NSABP C-08.

d Więcej informacji można znaleźć poniżej w części „Dodatkowe informacje dotyczące wybranych działań niepożądanych”.

e Przetoki odbytniczko-pochwowe należą do najczęstszych przetok w kategorii przetok pomiędzy pochwą a przewodem pokarmowym.

f Obserwowana wyłącznie u dzieci i młodzieży.

Tab. 34. Ciężkie działania niepożądane według częstości występowania.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Posocznica, Ropień ^{b,d} , Zapalenie tkanki łącznej, Zakażenie, Zakażenie dróg moczowych		Martwicze zapalenie powięzi ^c
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Gorączka neutropeniczna, Leukopenia, Neutropenia ^a , Małopłytkowość	Niedokrwistość, Limfopenia		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość, reakcje związane z wlewem ^{a,b,c}	Wstrząs anafilaktyczny	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Odwodnienie Hiponatremia		
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa neuropatia czuciowa ^a	Udar mózgu, Omdlenie, Senność, Ból głowy		Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii ^{a,b,c} Encefalopatia nadciśnieniowa ^c
Zaburzenia serca		Zastoinowa niewydolność serca ^{a,b} , Tachykardia nadkomorowa		
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze ^{a,b}	Zakrzepica zatorowa (tętnicza) ^{a,b} , Krwotok ^{a,b} , Zakrzepica zatorowa (żylna) ^{a,b}		Mikroangiopatia zakrzepowa nerek ^{b,c} , Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Rzadko	Częstość nieznana
		Zakrzepica żył głębokich		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, Nieżyt nosa, Krwawienie z nosa, Kaszel	Krwotok płucny/ krwiopłucie ^{a,b} , Zatorowość płucna, Niedotlenienie, Krwawienie z nosa, Duszność		Nadciśnienie płucne ^c , Perforacja przegrody nosowej ^c
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, Nudności, Wymioty, Ból brzucha	Perforacja jelita, Niedrożność jelita, Niedrożność jelit, Przetoki odbytniczopochwowe ^{c,d} , Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, Ból odbytu		Perforacje żołądkowo-jelitowe ^{a,b} , Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy ^c , Krwotok z odbytnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Perforacja pęcherzyka żółciowego ^{b,c}
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Komplikacje w gojeniu ran ^{a,b} , Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Przetoka ^{a,b} , Bóle mięśniowe, Bóle stawów, Osłabienie mięśni, Ból pleców		Martwica kości szczęki ^{b,c}
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Białkomocz ^{a,b}		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Ból miednicy		Niewydolność jajników ^{a,b}
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne				Wady rozwojowe płodu ^{a,c}
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie, Zmęczenie	Ospalność Ból Zapalenie błon śluzowych		

Tabela zawiera częstość występowania ciężkich działań niepożądanych. Ciężkie działania niepożądane zostały określone jako obserwowane z przynajmniej 2% różnicą w porównaniu do grupy kontrolnej w badaniach klinicznych dla reakcji w stopniu nasilenia 3-5 wg skali NCI-CTCAE. Tabela zawiera również działania niepożądane, które zostały uznane przez podmiot odpowiedzialny za mające znaczenie kliniczne lub ciężkie. Reakcje te były obserwowane w badaniach klinicznych, jednak częstość ich występowania w stopniu nasilenia 3-5 nie spełniała kryterium przynajmniej 2% różnicy w porównaniu do grupy kontrolnej. Tabela zawiera również istotnie klinicznie działania niepożądane, które zaobserwowano jedynie po wprowadzeniu produktu do obrotu, w związku z czym ich częstość i stopień w skali NCI-CTCAE nie są znane. Dlatego te istotnie klinicznie działania zostały uwzględnione w Tabeli w kolumnie zatytułowanej „Częstość nieznana.”

a Pojęcia medyczne przedstawiają zbiorcze działania niepożądane a nie pojedyncze jednostki chorobowe lub terminy medyczne słownika MedDRA stosowane przed i po dopuszczeniu produktu do obrotu (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Pojęcia te mogą być związane z takim samym podłożem patofizjologicznym (np. działania niepożądane o charakterze zakrzepowo-zatorowym, wliczając w to incydenty w obrębie naczyń mózgowych, zawał mięśnia sercowego, przemijające napady niedokrwienne mózgu i inne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe).

b Dodatkowe informacje można znaleźć poniżej w części „Dodatkowe informacje dotyczące wybranych działań niepożądanych”.

c Więcej informacji można znaleźć w Tabeli „Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu”.

d Przetoki odbytniczopochwowe należą do najczęstszych przetok w kategorii przetok pomiędzy pochwą a przewodem pokarmowym.

Inne szczególne grupy chorych

Osoby w podeszłym wieku

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

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

Dzieci i młodzież

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

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

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Tab. 35. Zdarzenia niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC)	Reakcje (częstość*)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Martwicze zapalenie powięzi zazwyczaj wtórne do powikłanego gojenia ran, perforacji układu pokarmowego lub powstania przetoki
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości i reakcje podczas wlewu (często); z możliwymi objawami współistniejącymi: duszność/trudności w oddychaniu, nagłe zaczerwienienie/rumień/wysypka, obniżone ciśnienie tętnicze lub nadciśnienie, desaturacja krwi tętniczej tlenem, bóle w klatce piersiowej, dreszcze i nudności/wymioty
Zaburzenia układu nerwowego	Encefalopatia nadciśnieniowa (bardzo rzadko)
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepowa mikroangiopatia nerkowa, która może objawiać się klinicznie białkomoczem (nieznana) niezależnie od jednoczasowego stosowania sunitynibu.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Perforacja przegrody nosa (nieznana) Nadciśnienie płucne (nieznana) Dysfonia (często)
Zaburzenia żołądka i jelit	Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy (nieznana)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Perforacja pęcherzyka żółciowego (nieznana)

Klasyfikacja układów i narządów (ang. SOC)	Reakcje (częstość*)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Wśród pacjentów leczonych bewacyzumabem obserwowano przypadki martwicy kości szczęki lub żuchwy, w większości zdarzenia te występowały u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki/żuchwy, zwłaszcza leczonych bisfosfonianami w postaci dożylniej i (lub) chorobami jamy ustnej wymagającymi zastosowania inwazyjnej procedury stomatologicznej Zgłaszano przypadki martwicy kości innych niż szczęki lub żuchwy u dzieci i młodzieży leczonych bewacyzumabem
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	Zgłaszano przypadki wad rozwojowych płodu u kobiet leczonych bewacyzumabem w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapeutykami o znanym embriotoksycznym działaniu

* tam gdzie zostały podane, dane dotyczące częstości pochodzą z badań klinicznych

4.3.3.7 Kompetencje personelu

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

4.3.4 Regorafenib

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące regorafenibu. Dane dotyczące analizowanej technologii opcjonalnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 35 podsumowano charakterystykę regorafenibu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Leku Stivarga].

Tab. 36. Charakterystyka komparatorów – regorafenib.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Stivarga, tabl. powł., 40 mg, 84 szt., kod GTIN: 05908229302026
Kod ATC	L01XE21
Substancja czynna	Regorafenib
Wskazanie	Produkt leczniczy Stivarga jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów: - z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. <i>colorectal cancer</i>, CRC), uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia, tj. chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, leczenia z zastosowaniem leku anty-VEGF lub anty-EGFR.
Dawkowanie	Zalecana dawka regorafenibu to 160 mg (4 tabletki po 40 mg) przyjmowana raz na dobę przez 3 tygodnie, po których następuje 1 tydzień bez przyjmowania leku. Ten 4-tygodniowy okres jest nazywany cyklem leczenia. Jeśli pacjent pominął dawkę leku, powinien ją przyjąć natychmiast, gdy tylko sobie o tym przypomni. Pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek leku w tym samym dniu w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W przypadku wystąpienia wymiotów po podaniu regorafenibu pacjent nie powinien przyjmować dodatkowych tabletek.

	Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści z leczenia, lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności. Pacjenci ze stanem sprawności (ang. <i>performance status</i> , PS) 2 lub wyższym byli wykluczeni z badań klinicznych. Dostępne dane dotyczące pacjentów z PS ≥ 2 są ograniczone.
Droga podania	Doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Regorafenib jest doustnym lekiem przeciwnowotworowym, który silnie blokuje wiele kinaz białkowych, w tym kinazy biorące udział w angiogenezie nowotworowej (VEGFR1, -2, -3, TIE2) i onkogenezie (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) oraz należące do mikrośrodowiska nowotworu (PDGFR, FGFR). Regorafenib hamuje w szczególności zmutowaną kinazę KIT, istotny czynnik stymulujący onkogenezę w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego, blokując w ten sposób namnażanie komórek nowotworowych. W badaniach przedklinicznych regorafenib wykazał silną aktywność przeciwnowotworową w szerokim spektrum modeli nowotworów, w tym w modelach nowotworów jelita grubego i podścieliskowych nowotworów przewodu pokarmowego; aktywność ta obejmuje działanie przeciwiangiogenne i przeciwproliferacyjne regorafenibu. Ponadto w warunkach <i>in vivo</i> regorafenib wykazał właściwości przeciwrzutowe. Główne metabolity u człowieka (M-2 i M-5) w modelach <i>in vitro</i> oraz <i>in vivo</i> odznaczały się podobną skutecznością jak sam regorafenib.

Źródło: ChPL Leku Stivarga

4.3.4.1 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Stivarga jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów:

- z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. *colorectal cancer*, CRC), uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia, tj. chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, leczenia z zastosowaniem leku anty-VEGF lub anty-EGFR.
- z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumors*, GIST), u których doszło do progresji lub nietolerancji poprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem.

4.3.4.2 Dawkowanie i sposób podania

Produkt Stivarga powinni przepisywać tylko lekarze z doświadczeniem w podawaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Zalecana dawka regorafenibu to 160 mg (4 tabletki po 40 mg) przyjmowana raz na dobę przez 3 tygodnie, po których następuje 1 tydzień bez przyjmowania leku. Ten 4-tygodniowy okres jest nazywany cyklem leczenia.

Jeśli pacjent pominął dawkę leku, powinien ją przyjąć natychmiast, gdy tylko sobie o tym przypomni. Pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek leku w tym samym dniu w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W przypadku wystąpienia wymiotów po podaniu regorafenibu pacjent nie powinien przyjmować dodatkowych tabletek.

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści z leczenia, lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Pacjenci ze stanem sprawności (ang. *performance status*, PS) 2 lub wyższym byli wykluczeni z badań klinicznych. Dostępne dane dotyczące pacjentów z PS ≥ 2 są ograniczone.

Dostosowanie dawkowania

Na podstawie indywidualnego stanu bezpieczeństwa pacjenta i tolerancji leczenia mogą być konieczne przerwy w leczeniu i (lub) zmniejszenie dawki. Modyfikacje dawki powinny odbywać się stopniowo po 40 mg (jedna tabletka). Najmniejsza zalecana dawka dobową wynosi 80 mg. Największa dawka dobową wynosi 160 mg.

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych nie odnotowano istotnych różnic w odniesieniu do ekspozycji, bezpieczeństwa stosowania lub skuteczności u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej) oraz u pacjentów młodszych (patrz również punkt 5.2).

Płeć

W badaniach klinicznych nie odnotowano istotnych różnic w odniesieniu do ekspozycji, bezpieczeństwa stosowania lub skuteczności pomiędzy mężczyznami i kobietami. Nie ma konieczności dostosowania dawki ze względu na płeć (patrz również punkt 5.2).

Różnice etniczne

W badaniach klinicznych nie odnotowano istotnych różnic w odniesieniu do ekspozycji lub skuteczności pomiędzy pacjentami z różnych grup etnicznych. U pacjentów pochodzenia azjatyckiego (w szczególności Japończyków) leczonych produktem leczniczym Stivarga obserwowano większą częstość występowania zespołu ręka-stopa (ang. *hand-foot skin reaction*, HFSR) / erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, ciężkich nieprawidłowości wyników testów czynnościowych wątroby oraz zaburzeń czynności wątroby w porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej. Większość pacjentów pochodzenia azjatyckiego leczonych w badaniach klinicznych produktem Stivarga pochodziła z Azji Wschodniej (~90%). Dane dotyczące stosowania regorafenibu w populacji pacjentów rasy czarnej są ograniczone.

Nie ma konieczności dostosowania dawki na podstawie pochodzenia etnicznego.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Stivarga u dzieci i młodzieży w przerzutowym raku jelita grubego nie jest właściwe.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności regorafenibu w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Stivarga jest przeznaczony do podania doustnego.

Produkt leczniczy Stivarga należy przyjmować codziennie o tej samej porze. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą, po lekkim posiłku zawierającym mniej niż 30% tłuszczu. Przykładowy lekki (niskotłuszczowy) posiłek może zawierać 1 porcję płatków (około 30 g),

1 szklankę odtłuszczonego mleka, 1 grzanekę z dżemem, 1 szklankę soku jabłkowego i 1 filiżankę kawy lub herbaty (520 kalorii, 2 g tłuszczu).

4.3.4.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej;

Kod ATC: L01XE21

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Regorafenib jest doustnym lekiem przeciwnowotworowym, który silnie blokuje wiele kinaz białkowych, w tym kinazy biorące udział w angiogenezie nowotworowej (VEGFR1, -2, -3, TIE2) i onkogenezie (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) oraz należące do mikrośrodowiska nowotworu (PDGFR, FGFR). Regorafenib hamuje w szczególności zmutowaną kinazę KIT, istotny czynnik stymulujący onkogenezę w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego, blokując w ten sposób namnażanie komórek nowotworowych. W badaniach przedklinicznych regorafenib wykazał silną aktywność przeciwnowotworową w szerokim spektrum modeli nowotworów, w tym w modelach nowotworów jelita grubego i podścieliskowych nowotworów przewodu pokarmowego; aktywność ta obejmuje działanie przeciwingiogenne i przeciwproliferacyjne regorafenibu. Ponadto w warunkach in vivo regorafenib wykazał właściwości przeciwprzerzutowe. Główne metabolity u człowieka (M-2 i M-5) w modelach in vitro oraz in vivo odznaczały się podobną skutecznością jak sam regorafenib.

4.3.4.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.4.5 Przedawkowanie

Największa dawka produktu leczniczego Stivarga oceniana klinicznie wynosiła 220 mg na dobę. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi po podaniu tej dawki były zmiany skórne, dysfonia, biegunka, zapalenie błon śluzowych, suchość w jamie ustnej, zmniejszenie apetytu, nadciśnienie tętnicze i zmęczenie.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Stivarga. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Stivarga, podjąć najlepsze leczenie podtrzymujące rozpoczęte przez personel medyczny i obserwować pacjenta do czasu stabilizacji stanu klinicznego.

4.3.4.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Stivarga opiera się na danych pochodzących od ponad 1 200 leczonych pacjentów w badaniach klinicznych, w tym danych z kontrolowanych placebo badań fazy III dla 500 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) i 132 pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST).

Profil bezpieczeństwa regorafenibu w tych badaniach był zgodny z wynikami dotyczącymi bezpieczeństwa z badania fazy III B prowadzonego u 2872 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, u których choroba rozwinęła się po leczeniu terapią standardową.

Najpoważniejsze działania niepożądane leku u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga to ciężkie uszkodzenie wątroby, krwotok i perforacja przewodu pokarmowego.

Najczęściej obserwowane działania niepożądane ($\geq 30\%$) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga to osłabienie/zmęczenie, zespół ręka-stopą, biegunka, zmniejszenie apetytu i zmniejszenie ilości spożywanych pokarmów, nadciśnienie tętnicze, dysfonia i zakażenie.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane leku zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga przedstawiono w Tab. 36. Są one sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów, a w celu opisu określonych reakcji oraz ich synonimów i stanów pokrewnych zastosowano najbardziej odpowiedni termin MedDRA.

Działania niepożądane leku są pogrupowane według ich częstości występowania. Grupy częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$).

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

Tab. 37. Działania niepożądane leku zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie			
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				rogowiak kolczystokomórkowy/rak kolczystokomórkowy skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	matopłytkowość, niedokrwistość	niedokrwistość leukopenia		
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcja nadwrażliwości	
Zaburzenia endokrynologiczne		niedoczynność tarczycy		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie apetytu i przyjmowania pokarmów	hipokaliemia, hipofosfatemia, hipokalcemia, hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurykemia		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	drżenie		zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES)
Zaburzenia serca			zawał mięśnia sercowego,	

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbędnie często	Rzadko
			niedokrwienie mięśnia sercowego	
Zaburzenia naczyniowe	krwotok*, nadciśnienie tętnicze			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Dysfonia			
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, zapalenie jamy ustnej, wymioty, nudności	zaburzenia smaku, suchość w jamie ustnej, refluks żołądkowo-przełykowy, nieżyt żołądka i jelit	perforacja przewodu pokarmowego*, przetoka przewodu pokarmowego	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	hiperbilirubinemia	zwiększenie aktywności aminotransferaz	ciężkie uszkodzenie wątroby*#	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	zespół ręką-stopą**, wysypka, łysienie	sucha skóra, wysypka złuszcząca	zaburzenia paznokci, rumień wielopostaciowy	zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		sztywność mięśniowo-szkieletowa		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		białkomocz		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie/zmęczenie, ból, gorączka, zapalenie błon śluzowych			
Badania diagnostyczne	utrata masy ciała	zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności lipazy, nieprawidłowy międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR)		

zgłaszano przypadki śmiertelne

** erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa według terminologii MedDRA

według kryteriów dla polekowego uszkodzenia wątroby (ang. *drug-induced liver injury*, DILI) opracowanych przez międzynarodową grupę roboczą ekspertów ds. DILI

4.3.4.7 Kompetencje personelu

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

4.3.5 Irynotekan

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

Leczniczego. W Tab. 37 podsumowano charakterystykę irynotekanu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Leku Irinorectan Kabi].

Tab. 38. Charakterystyka komparatorów – irynotekan.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 15 ml, kod GTIN: 05909990796946 Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 2 ml, kod GTIN: 05909990726943 Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 25 ml, kod GTIN: 05909990796953 Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml, kod GTIN: 05909990726950
Kod ATC	L01X X19
Substancja czynna	Chlorowodorek irynotekanu
Wskazanie	Irinotecan Kabi jest wskazany do leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego: – w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio chemioterapii z powodu zaawansowanej choroby nowotworowej; – w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia 5-fluorouracylem. Irinotecan Kabi w skojarzeniu z cetuksymabem jest wskazany w leczeniu pacjentów z rozsianą postacią raka jelita grubego, którego komórki wykazują ekspresję receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem RAS typu dzikiego (ang. <i>wild-type</i>), którzy nie byli uprzednio leczeni z powodu raka jelita grubego z przerzutami lub po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego z zastosowaniem irynotekanu. Irinotecan Kabi w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem jest wskazany jako lek pierwszego rzutu w leczeniu pacjentów z rozsianą postacią raka jelita grubego (okrężnicy lub odbytnicy). Irinotecan Kabi w skojarzeniu z kapecytabiną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu jest wskazany jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsianą postacią raka jelita grubego.
Dawkowanie	<u>Monoterapia (u pacjentów wcześniej leczonych)</u> Zalecana dawka produktu leczniczego Irinotecan Kabi wynosi 350 mg/m² pc. podawana w infuzji dożylniej przez 30 do 90 minut, co 3 tygodnie
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Irynotekan jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny. Jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym, działającym jako specyficzny inhibitor topoizomerazy I DNA. Jest metabolizowany przez karboksyesterazę w większości tkanek do SN-38. Stwierdzono, że SN-38 jest bardziej aktywny niż irynotekan w stosunku do oczyszczonej topoizomerazy I oraz że jest bardziej cytotoksyczny niż irynotekan w stosunku do różnych linii komórkowych guzów ludzkich i mysich. Hamowanie topoizomerazy I DNA przez irynotekan lub SN-38 indukuje zmiany w pojedynczej nici DNA, które blokują widelki replikacyjne DNA i odpowiadają za cytotoksyczność. Stwierdzono, że takie działanie cytotoksyczne zależy od czasu i jest specyficzne dla fazy S.

	Ponadto, irynotekan wykazuje szerokie działanie przeciwnowotworowe w warunkach in vivo na modelach guza mysiego (gruczolak przewodów trzustkowych P03, gruczolakorak sutka MA16/C, gruczolakoraki okrężnicy C38 i C51) oraz w stosunku do heteroprzeszczepów ludzkich (gruczolakorak okrężnicy Co-4, gruczolakorak sutka Mx-1, gruczolakoraki żołądka ST-15 i SC-16). Irynotekan działa także na guzy z ekspresją glikoproteiny-P MDR (białaczki P388 odporne na winkrystyną i doksorubicynę). Poza działaniem przeciwnowotworowym najbardziej istotnym działaniem farmakologicznym irynotekanu jest hamowanie aktywności acetylocholinesterazy.
Źródło: ChPL Leku Irinorectan Kabi	

4.3.5.1 Zarejestrowane wskazania

Irinotecan Kabi jest wskazany do leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego:

- w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio chemioterapii z powodu zaawansowanej choroby nowotworowej;
- w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia 5-fluorouracylem.

Irinotecan Kabi w skojarzeniu z cetuksymabem jest wskazany w leczeniu pacjentów z rozsianą postacią raka jelita grubego, którego komórki wykazują ekspresję receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genem RAS typu dzikiego (ang. *wild-type*), którzy nie byli uprzednio leczeni z powodu raka jelita grubego z przerzutami lub po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego z zastosowaniem irynotekanu.

Irinotecan Kabi w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i bewacyzumabem jest wskazany jako lek pierwszego rzutu w leczeniu pacjentów z rozsianą postacią raka jelita grubego (okrężnicy lub odbytnicy). Irinotecan Kabi w skojarzeniu z kapecytabiną z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu jest wskazany jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsianą postacią raka jelita grubego.

4.3.5.2 Dawkowanie i sposób podania

Do stosowania wyłącznie u dorosłych pacjentów. Roztwór irynotekanu należy podawać w infuzji do żyły obwodowej lub centralnej.

Zalecane dawkowanie

Monoterapia (u pacjentów wcześniej leczonych)

Zalecana dawka produktu leczniczego Irinotecan Kabi wynosi 350 mg/m² pc. podawana w infuzji dożylniej przez 30 do 90 minut, co 3 tygodnie.

Leczenie skojarzone (u pacjentów wcześniej nieleczonych)

Bezpieczeństwo i skuteczność irynotekanu w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5FU) i kwasem folinowym (FA) oceniano za pomocą następującego schematu.

Irynotecan z 5FU/FA w schemacie dawkowania co 2 tygodnie. Zalecana dawka produktu leczniczego Irinotecan Kabi wynosi 180 mg/m² pc. podawana raz na 2 tygodnie w infuzji

dożylny, przez 30 do 90 minut, po której podaje się w infuzji dożylny kwas folinowy i 5-fluorouracyl.

Informacje dotyczące dawkowania i sposobu jednoczesnego podawania cetuksymabu zamieszczono w drukach informacyjnych opracowanych do cetuksymabu.

Zazwyczaj stosuje się taką samą dawkę irynotekanu, jak w ostatnim cyklu wcześniejszego schematu zawierającego irynotekan. Irynotekanu nie wolno podawać wcześniej niż po upływie 1 godziny od zakończenia infuzji cetuksymabu.

Informacje dotyczące dawkowania i sposobu podawania bewacyzumabu zamieszczono w Charakterystyce Produktu Leczniczego bewacyzumabu.

Dostosowanie dawkowania

Irinotecan Kabi powinno się podawać po zmniejszeniu się nasilenia wszystkich działań niepożądanych do stopnia 0 lub 1 wg klasyfikacji NCI-CTC (ang. *National Cancer Institute Toxicity Criteria*) oraz po całkowitym ustąpieniu biegunki związanej z terapią.

Na początku kolejnej infuzji w ramach terapii, dawka produktu leczniczego Irinotecan Kabi oraz 5FU (o ile jest stosowany) powinna być zmniejszona odpowiednio do najcięższego stopnia działań niepożądanych zaobserwowanych we wcześniejszej infuzji. Leczenie należy opóźnić o 1 do 2 tygodni, aby umożliwić wyleczenie działań niepożądanych związanych z terapią.

Dawkę produktu leczniczego Irinotecan Kabi i (lub) 5FU (o ile jest stosowany) należy zmniejszyć o 15 do 20%, jeśli wystąpią następujące działania niepożądane:

- toksyczność hematologiczna (neutropenia stopnia 4., gorączka neutropeniczna (neutropenia stopnia 3.-4. oraz gorączka stopnia 2.-4.), trombocytopenia i leukopenia (stopnia 4.));
- toksyczność niehematologiczna (stopnia 3.-4.).

W przypadku skojarzonego stosowania cetuksymabu z irynotekanem należy przestrzegać zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania cetuksymabu zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego cetuksymabu.

Czas trwania leczenia

Leczenie produktem leczniczym Irinotecan Kabi należy kontynuować do czasu stwierdzenia obiektywnej progresji choroby lub do wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku: Nie przeprowadzono specjalnych badań farmakokinetycznych u pacjentów w podeszłym wieku. Niemniej jednak w tej populacji dawkę należy dobierać ostrożnie ze względu na większą częstość pogorszenia funkcji biologicznych. Populacja ta wymaga intensywniejszej obserwacji.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności irynotekanu u dzieci. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności przed przygotowaniem lub zastosowaniem produktu leczniczego.

4.3.5.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki cytostatyczne, inhibitory topoizomerazy I.

Kod ATC: L01CE02

Irynotekan jest półsyntetyczną pochodną kamptotecyny. Jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym, działającym jako specyficzny inhibitor topoizomerazy I DNA. Jest metabolizowany przez karboksyesterazę w większości tkanek do SN-38. Stwierdzono, że SN-38 jest bardziej aktywny niż irynotekan w stosunku do oczyszczonej topoizomerazy I oraz że jest bardziej cytotoksyczny niż irynotekan w stosunku do różnych linii komórkowych guzów ludzkich i mysich. Hamowanie topoizomerazy I DNA przez irynotekan lub SN-38 indukuje zmiany w pojedynczej nici DNA, które blokują widelki replikacyjne DNA i odpowiadają za cytotoksyczność. Stwierdzono, że takie działanie cytotoksyczne zależy od czasu i jest specyficzne dla fazy S.

W warunkach in vitro nie stwierdzono, by irynotekan oraz SN-38 były w znaczącym stopniu rozpoznawane przez glikoproteinę P (odporności wielolekowej, MDR) oraz by wykazywały działanie cytotoksyczne w stosunku do linii komórkowych opornych na dokсорubicynę i winblastynę.

Ponadto, irynotekan wykazuje szerokie działanie przeciwnowotworowe w warunkach in vivo na modelach guza mysiego (gruczolak przewodów trzustkowych P03, gruczolakorak sutka MA16/C, gruczolakoraki okrężnicy C38 i C51) oraz w stosunku do heteroprzeszczepów ludzkich (gruczolakorak okrężnicy Co-4, gruczolakorak sutka Mx-1, gruczolakoraki żołądka ST-15 i SC-16). Irynotekan działa także na guzy z ekspresją glikoproteiny-P MDR (białaczki P388 odporne na winkrystyną i dokсорubicynę).

Poza działaniem przeciwnowotworowym najbardziej istotnym działaniem farmakologicznym irynotekanu jest hamowanie aktywności acetylocholinesterazy.

4.3.5.4 Przeciwwskazania

Przewlekłe zapalenie jelit i (lub) niedrożność jelit.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Karmienie piersią.
- Stężenie bilirubiny większe niż 3-krotna górna granica normy.
- Ciężka niewydolność szpiku kostnego.
- Stan sprawności >2 wg klasyfikacji WHO.
- Jednoczesne stosowanie ziela dziurawca.
- Szczepionki żywe, atenuowane.

Informacje o dodatkowych przeciwwskazaniach dotyczących cetuksymabu lub bewacyzumabu, lub kapecytabiny zamieszczono w drukach informacyjnych tych produktów leczniczych.

4.3.5.5 Przedawkowanie

Objawy

Zgłaszano przypadki przedawkowania w dawkach stanowiących maksymalnie dwukrotność zalecanej dawki terapeutycznej. Przedawkowania takie mogą być śmiertelne. Najbardziej istotnymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ciężka neutropenia i ciężka biegunka.

Leczenie

Nie jest znane antidotum dla produktu leczniczego Irinotecan Kabi. Należy wprowadzić jak najszerszy zakres leczenia podtrzymującego, aby zapobiec odwodnieniu wskutek biegunki oraz aby wyleczyć.

4.3.5.6 Działania niepożądane

Badania kliniczne

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

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

Neutropenia jest działaniem toksycznym ograniczającym dawkę irynotekanu. Neutropenia jest odwracalna i nie kumuluje się. Nadir występuje po 8 dniach (mediana), bez względu na to czy produkt leczniczy był stosowany w monoterapii czy w terapii skojarzonej.

Bardzo często obserwowano ciężką, przemijającą postać ostrego zespołu cholinergicznego.

Główne objawy to wczesna biegunka oraz różne inne objawy takie jak, ból brzucha, pocenie się, zwężenie źrenic i zwiększone ślinienie występujące w trakcie podawania irynotekanu lub w ciągu 24 godzin po podaniu irynotekanu w infuzji. Objawy ustępowały po podaniu atropiny

TERAPIA SKOJARZONA

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

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących kapecytabinę w skojarzeniu z irynotekanem oprócz tych, które obserwowano u pacjentów otrzymujących kapecytabinę w monoterapii lub obserwowane z większą częstością w porównaniu do pacjentów otrzymujących kapecytabinę w monoterapii, obejmują: bardzo częste, działania niepożądane wszystkich stopni ciężkości: zakrzepica i(lub) zator; częste, działania

niepożądane wszystkich stopni ciężkości: nadwrażliwość, niedokrwienie i(lub) zawał mięśnia sercowego; częste, działania niepożądane 3. i 4. stopnia: gorączka neutropeniczna. Pełne informacje dotyczące działań niepożądanych kapecytabiny można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego kapecytabiny.

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

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

W badaniach prowadzonych u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami irynotekan był podawany w skojarzeniu z 5-FU i FA. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania wykazały, że działania niepożądane z badań klinicznych występujące bardzo często to działania niepożądane stopnia 3. i 4. NCI, mające możliwy lub prawdopodobny związek z podaniem irynotekanu dotyczyły zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń żołądka i jelit, oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej wg klasyfikacji MedDRA.

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

Tab. 39. Działania niepożądane zgłaszane po podaniu irynotekanu w terapii skojarzonej (180 mg/m² pc. w schemacie co 2 tygodnie).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Małopłytkowość
	Bardzo często	Neutropenia
	Bardzo często	Niedokrwistość
	Często	Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zespół cholinergiczny
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka
	Bardzo często	Wymioty
	Bardzo często	Nudności
	Często	Ból brzucha
	Często	Zaparcia

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Łysienie (odwracalne)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zapalenie błony śluzowej
	Bardzo często	Astenia
	Często	Gorączka
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększona aktywność aminotransferaz (ALAT i AspAT)
	Bardzo często	Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi
	Bardzo często	Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej

4.3.5.7 Kompetencje personelu

Stosowanie produktu leczniczego Irinotecan Kabi powinno być ograniczone do jednostek specjalizujących się w podawaniu chemioterapii cytotoksycznej. Produkt leczniczy należy podawać wyłącznie pod nadzorem lekarza wykwalifikowanego w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

4.3.6 5-fluorouracyl

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące 5-fluorouracylu. Dane dotyczące analizowanej technologii opcjonalnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 39 podsumowano charakterystykę 5-fluorouracylu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Leku 5-Fluorouracil - Ebewe].

Tab. 40. Charakterystyka komparatorów – 5- fluorouracyl.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	5-Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol.po 20 ml, kod GTIN: 05909990450633 5-Fluorouracil-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 500 mg, 1 fiol.po 100 ml, kod GTIN: 05909990336258
Kod ATC	L01BC02
Substancja czynna	Fluorouracyl
Wskazanie	Produkt leczniczy 5-Fluorouracil-Ebewe może być stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej w leczeniu nowotworów złośliwych, szczególnie raka piersi, okrężnicy i odbytnicy, żołądka i trzustki.
Dawkowanie	Produkt leczniczy 5-Fluorouracil-Ebewe przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego i dotętniczego. Wybór odpowiedniego dawkowania oraz schemat leczenia zależy od stanu pacjenta, rodzaju lezonego nowotworu oraz tego, czy 5-fluorouracyl będzie podawany w monoterapii, czy w leczeniu skojarzonym z innym rodzajem terapii. Leczenie należy rozpocząć w szpitalu. Całkowita dawka dobową 5-fluorouracylu nie powinna przekraczać 1 g. <u>Rak okrężnicy i odbytnicy</u> Dawkę początkową można podać w postaci infuzji lub wstrzyknięcia dożylnego, przy czym infuzja jest korzystniejsza ze względu na mniejszą toksyczność.
Droga podania	Dożylna, dotętnicza

Mechanizm działania na podstawie ChPL	5-Fluorouracyl jest antymetabolitem. Jako antagonistę pirymidynowy wpływa na syntezę DNA i hamuje podział komórki. 5-Fluorouracyl uzyskuje aktywność przeciwnowotworową dopiero po enzymatycznym przekształceniu w formy ufosforylowane - 5-fluorouridyne i 5-fluorodezoksurydyne.
--	--

Źródło: ChPL Leku 5-Fluorouracil - Ebewe

4.3.6.1 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy 5-Fluorouracil-Ebewe może być stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej w leczeniu nowotworów złośliwych, szczególnie raka piersi, okrężnicy i odbytnicy, żołądka i trzustki.

4.3.6.2 Dawkowanie i sposób podania

Produkt leczniczy 5-Fluorouracil-Ebewe przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego i dotętniczego.

Wybór odpowiedniego dawkowania oraz schemat leczenia zależy od stanu pacjenta, rodzaju leczonego nowotworu oraz tego, czy 5-fluorouracyl będzie podawany w monoterapii, czy w leczeniu skojarzonym z innym rodzajem terapii.

Leczenie należy rozpocząć w szpitalu. Całkowita dawka dobową 5-fluorouracylu nie powinna przekraczać 1 g.

Zaleca się codzienne kontrolowanie liczby płytek krwi i białych krwinek, a leczenie należy przerwać, jeśli liczba płytek zmniejszy się poniżej 100 000/mm³ lub liczba białych krwinek zmniejszy się poniżej 3000/mm³.

Zazwyczaj dawkowanie ustala się na podstawie rzeczywistej masy ciała pacjenta, jeśli nie jest on otyły, nie ma obrzęków lub innych postaci zatrzymania płynów, jak wodobrzusze. W tych przypadkach do obliczeń należy zastosować należną masę ciała.

5-Fluorouracil-Ebewe należy podawać we wstrzyknięciu dożylnym albo w infuzji dożylnej lub dotętniczej.

Rak okrężnicy i odbytnicy

Dawkę początkową można podać w postaci infuzji lub wstrzyknięcia dożylnego, przy czym infuzja jest korzystniejsza ze względu na mniejszą toksyczność.

Infuzja dożylna

Dawkę dobową wynoszącą 15 mg/kg mc. (600 mg/m² pc.), lecz nie więcej niż 1 g na infuzję, należy rozcieńczyć w 300 do 500 ml 5% roztworu glukozy lub w 300 do 500 ml 0,9% roztworu chlorku sodu i podawać w infuzji trwającej 4 godziny.

Jeśli nie występują objawy niepożądane, infuzję należy podawać przez kolejne dni, aż do osiągnięcia całkowitej dawki wynoszącej 12 do 15 g. Niektórzy pacjenci otrzymywali dawkę całkowitą do 30 g, przy maksymalnej dawce dobowej wynoszącej 1 g.

Leczenie należy przerwać, jeśli wystąpią działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego i pokarmowego.

5-Fluorouracil-Ebewe można też podawać w ciągłej infuzji przez 24 godziny.

Wstrzyknięcie dożylnie

Dawkę 12 mg/kg mc. (480 mg/m² pc.) na dobę można podawać we wstrzyknięciu dożylnym przez 3 dni. Jeśli nie wystąpią objawy niepożądane, w 5., 7. i 9. dniu należy podać produkt leczniczy w dawce 6 mg/kg mc. (240 mg/m² pc.).

W leczeniu podtrzymującym podaje się raz w tygodniu dawkę 5 do 10 mg/kg mc. (200 do 400 mg/m² pc.) we wstrzyknięciu dożylnym.

We wszystkich przypadkach leczenie podtrzymujące można podjąć dopiero po ustąpieniu objawów działań niepożądanych.

Inne metody podawania

Infuzja dotętnicza:

Dawkę dobową 5 do 7,5 mg/kg mc. (200 do 300 mg/m² pc.) można podawać w ciągłej 24-godzinnej infuzji dotętnicznej. Infuzję dotętniczną można też stosować miejscowo, zarówno w leczeniu nowotworów pierwotnych, jak i przerzutów.

Zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów:

- wyniszczonych;
- po ciężkim zabiegu chirurgicznym przebytym w ciągu ostatnich 30 dni;
- z zahamowaniem czynności szpiku kostnego;
- z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Stosowanie u dzieci

Brak danych dotyczących stosowania leku u dzieci.

Nie ma zaleceń dotyczących dawkowania 5-fluorouracylu u dzieci.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku 5-fluorouracyl stosuje się w podobnych dawkach, jak u pacjentów dorosłych.

4.3.6.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, analogi puryn.

Kod ATC: L01BC02.

5-Fluorouracyl jest antymetabolitem. Jako antagonistę pirymidynowy wpływa na syntezę DNA i hamuje podział komórki. 5-Fluorouracyl uzyskuje aktywność przeciwnowotworową dopiero po enzymatycznym przekształceniu w formy ufosforylowane - 5-fluorouridyne i 5-fluorodezoksyuridyne.

4.3.6.4 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na 5-fluorouracyl lub na substancję pomocniczą.

- Zahamowanie czynności szpiku kostnego, zwłaszcza po radioterapii lub leczeniu innymi środkami przeciwnowotworowymi.
- Znaczące zmiany w składzie krwi.
- Krwotoki.
- Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego.
- Ciężka biegunka.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek.
- Choroby zakaźne o ciężkim przebiegu.
- Ciężkie wyniszczenie.
- Stężenie bilirubiny w osoczu powyżej 85 $\mu\text{mol/l}$.
- Karmienie piersią.
- Rozpoznany całkowity niedobór dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (DPD).
- Niedawne lub jednoczesne leczenie brywudyną.

Interakcja między brywudyną i fluoropirymidynami (np. kapecytabiną, 5-FU itp.) może spowodować zgon.

Podczas leczenia 5-fluorouracyłem (5-FU) nie należy stosować szczepień żywymi szczepionkami. Należy unikać jakiegokolwiek kontaktu ze szczepionkami przeciw wirusowi polio (w tym z osobami, którym ostatnio podano takie szczepionki).

Uwaga

U pacjentów z niedoborem DPD zwykle stosowane dawki fluorouracylu powodują nasilenie działań niepożądanych. Jeśli wystąpią ciężkie działania niepożądane, wskazane może być kontrolowanie aktywności DPD. Fluorouracylu nie należy stosować u pacjentów z niedoborem DPD.

4.3.6.5 Przedawkowanie

Objawy zatrucia

Następujące działania niepożądane nasilają się najczęściej na skutek przedawkowania: nudności, wymioty, biegunka, ciężkie zapalenie błon śluzowych, owrzodzenie i krwawienia z przewodu pokarmowego, zahamowanie czynności szpiku kostnego (małopłytkowość, leukopenia, agranulocytoza).

Objawy ostre: reakcje psychotyczne, senność, nasilenie działania leków uspokajających, nasiloną toksyczność alkoholu.

Jeśli konieczne jest stosowanie leków uspokajających, można podać dożylnie diazepam w małych dawkach (np. rozpoczynając od dawki 5 mg), monitorując jednocześnie układ krążenia i oddechowy.

Leczenie zatrucia

W razie wystąpienia objawów zatrucia należy natychmiast przerwać podawanie 5-fluorouracylu i wdrożyć leczenie objawowe.

Profilaktycznie należy podać koncentrat granulocytów lub płytek krwi w infuzji. Należy zwrócić uwagę na odpowiednie nawodnienie i diurezę; konieczne jest przywrócenie równowagi elektrolitowej.

Zwykle hemodializa nie jest konieczna. Pacjenta należy obserwować, aby jak najszybciej wykryć późne powikłania hematologiczne i żołądkowo-jelitowe.

Znaczącą mielosupresję należy leczyć w warunkach szpitalnych, m.in. uzupełniając niedobór elementów morfotycznych krwi i stosując antybiotykoterapię. Może być konieczne umieszczenie pacjenta w sterylnym pomieszczeniu.

Kontrolowanie parametrów hematologicznych należy prowadzić do 4 tygodni od przedawkowania.

4.3.6.6 Działania niepożądane

Najczęstszymi i ciężkimi działaniami niepożądanymi fluorouracylu są objawy toksycznego działania na szpik kostny i przewód pokarmowy.

Ocena działań niepożądanych opiera się na następująco określonych częstościach:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($> 1/1000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często: zakażenia

Często: zahamowanie czynności układu odpornościowego ze zwiększoną częstością zakażeń

Rzadko: posocznica

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: zahamowanie czynności szpiku kostnego (leukopenia, neutropenia i małopłytkowość), niedokrwistość.

Często: gorączka neutropeniczna

Bardzo rzadko: agranulocytoza, pancytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości

Rzadko: uogólnione reakcje nadwrażliwości włącznie ze wstrząsem anafilaktycznym

Częstość nieznana: zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES)

Zaburzenia endokrynologiczne

Częstość nieznana: zwiększenie stężenia całkowitej tyroksyny (T4) i całkowitej trijodotyroniny (T3) bez zwiększenia wolnej T4 i TSH i bez objawów klinicznych nadczynności tarczycy.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: hiperurykemia

Częstość nieznana: kwasica mleczanowa, zespół rozpadu guza, hipertriglicerydemia, niedobór witaminy B1.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: przemijający odwracalny zespół mózdkowy obejmujący beztład, przemijający stan splątania oraz zaburzenia ruchowe pochodzenia pozapiramidowego i zaburzenia pochodzenia korowego, które ustępują zwykle po odstawieniu 5-fluorouracylu.

Niezbyt często: oczopląs, ból głowy, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, objawy parkinsonizmu, objawy piramidowe i euforia, senność Rzadko: neuropatia obwodowa (u pacjentów poddawanych radioterapii)

Bardzo rzadko: zaburzenia smaku, (leuko-)encefalopatia z takimi objawami, jak ataksja, ostry zespół mózdkowy, utrudnienie mowy, splątanie, zaburzenia orientacji, miastenia, afazja, napady drgawek lub śpiączka

Częstość nieznana: encefalopatia hiperamonemiczna, encefalopatia Wernickego

Zaburzenia oka

Niezbyt często: nadmierne łzawienie, niewyraźne widzenie, zaburzenia ruchu gałek ocznych, zapalenie nerwu wzrokowego, podwójne widzenie, zmniejszenie ostrości wzroku, światłowstręt, zapalenie spojówek, zapalenie brzegów powiek, odwinięcie powieki na skutek zbliżnowacenia, niedrożność kanalików łzowych.

Zaburzenia serca

Bardzo często: zmiany w zapisie EKG typowe dla niedokrwienia

Często: dławicowy ból w klatce piersiowej

Niezbyt często: zaburzenia rytmu, zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego, zapalenie mięśnia sercowego, niewydolność serca, kardiomiopatia rozstrzeniowa i wstrząs kardiogeny, zaburzenia czynności lewej komory serca

Bardzo rzadko: nagłe zatrzymanie krążenia i nagły zgon sercowy

Częstość nieznana: zapalenie osierdzia, kardiomiopatia stresowa (zespół takotsubo).

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: niedociśnienie tętnicze

Rzadko: zakrzepowe zapalenie żył

Częstość nieznana: niedokrwienie mózgu, jelit i niedokrwienie obwodowe, objaw Raynauda, zakrzep z zatorami.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo często: skurcz oskrzeli, krwawienie z nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: działa niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego (mogące zagrażać życiu), takie jak zapalenie błon śluzowych (zapalenie jamy ustnej, gardła, przełyku, odbytnicy), jadłowstręt, (wodnista) biegunka, nudności i wymioty.

Niezbyt często: odwodnienie, owrzodzenie przewodu pokarmowego, krwawienia z przewodu pokarmowego, złuszczenie

Częstość nieznana: podśluzówkowe pęcherze gazu, zapalenie jelit, zapalenie jelita grubego (w tym martwicze zapalenie jelita grubego).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: uszkodzenie komórek wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego bez kamicy

Bardzo rzadko: martwica wątroby (czasami prowadząca do zgonu).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: łysienie, zespół dłoniowo-podeszwowy z zaburzeniami czucia, zaczerwienieniem, obrzękiem, bólem i złuszczeniem się skóry na dłoniach i podeszwach stóp

Niezbyt często: wykwity, zmiany skórne (suchość skóry, pęknięcia, nadżerki, rumień, swędząca wysypka plamisto-grudkowa), zapalenie skóry, pokrzywka i nadwrażliwość na światło, skórne odczyny uczuleniowe, przebarwienia skóry, pasmowe przebarwienia lub odbarwienia w okolicach żył, zmiany w obrębie paznokci (np. rozszkana powierzchowna niebieska pigmentacja, nadmierna pigmentacja, uszkodzenie płytek paznokciowych, ból i pogrubienie łożyska paznokci) i oddzielanie się płytki paznokciowej, z utratą paznokci włącznie

Częstość nieznana: skórna postać toczenia rumieniowatego.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: martwica kości nosa

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: niewydolność nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: zaburzenia spermatogenezy i owulacji

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: opóźnione gojenie się ran, wyczerpanie, uogólnione osłabienie, zmęczenie i brak energii, gorączka

Częstość nieznana: reakcja miejscowa spowodowana wynaczynieniem (ból, obrzęk, rumień).

Badania diagnostyczne

Bardzo rzadko: wydłużenie czasu protrombinowego po podaniu 5-fluorouracylu i warfaryny.

4.3.6.7 Kompetencje personelu

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

4.3.7 Oksaliplatyna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące oksaliplatyny. Dane dotyczące analizowanej technologii opcjonalnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 40 podsumowano charakterystykę oksaliplatyny, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Leku Oxaliplatin Kabi].

Tab. 41. Charakterystyka komparatorów – oksaliplatyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml, kod GTIN: 05909990798247 Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol.po 20 ml, kod GTIN: 05909990798254 Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol.po 40 ml, kod GTIN: 05909990827381
Kod ATC	L01XA03
Substancja czynna	Oksaliplatyna
Wskazanie	Oksaliplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) jest wskazana do stosowania w: • Leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami.
Dawkowanie	DO STOSOWANIA WYŁĄCZNIE U PACJENTÓW DOROSŁYCH Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym wynosi 85 mg/m ² pc. dożylnie, co dwa tygodnie, przez 12 cykli (6 miesięcy). Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami wynosi 85 mg/m ² pc. dożylnie, co dwa tygodnie do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnego poziomu toksyczności. Dawkę należy dostosować w zależności od tolerancji na produkt leczniczy. Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed pochodnymi fluoropirymidynowymi, np. 5-fluorouracylem.
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Oksaliplatyna jest substancją czynną o działaniu przeciwnowotworowym, należącą do nowej grupy leków, opartych na związkach platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-diaminocykloheksanem (DACH) oraz grupą szczawianową. Oksaliplatyna jest pojedynczym enancjomerem (SP-4-2)-[(1R,2R)-cykloheksano-1,2-diamino-kN, kN'] [etanedioato(2-)-kO ¹ , kO ²] platyny.

	Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum działania cytotoksycznego in vitro oraz działa przeciwnowotworowo in vivo w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka okrężnicy i odbytu u człowieka. Ponadto, oksaliplatyna wykazuje aktywność in vitro oraz in vivo w różnych modelach opornych na cisplatynę. Zarówno in vitro, jak i in vivo obserwowano synergistyczne działanie cytotoksyczne podczas stosowania produktu leczniczego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem. Badania nad mechanizmem działania oksaliplatyny, mimo że nie jest on w pełni wyjaśniony, wykazały, że uwodnione pochodne powstające w następstwie biotransformacji oksaliplatyny wchodzi w interakcje z DNA, aby utworzyć połączenia krzyżowe, zarówno wewnątrz, jak i pomiędzy łańcuchami DNA powodując przerwanie syntezy DNA, co w efekcie prowadzi do działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.
Źródło: ChPL Leku Oxaliplatin Kabi	

4.3.7.1 Zarejestrowane wskazania

Oksaliplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) jest wskazana do stosowania w:

- Leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy III stopnia (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego;
- Leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami.

4.3.7.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

DO STOSOWANIA WYŁĄCZNIE U PACJENTÓW DOROSŁYCH

Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym wynosi 85 mg/m² pc. dożylnie, co dwa tygodnie, przez 12 cykli (6 miesięcy).

Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami wynosi 85 mg/m² pc. dożylnie, co dwa tygodnie do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnego poziomu toksyczności.

Dawkę należy dostosować w zależności od tolerancji na produkt leczniczy (patrz punkt 4.4).

Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed pochodnymi fluoropirymidynowymi, np. 5-fluorouracylem.

Oksaliplatyna podawana jest w infuzji dożylnej trwającej od 2 do 6 godzin. Roztwór do infuzji przygotowuje się w 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy, aby otrzymać stężenie pomiędzy 0,2 mg/ml i 0,70 mg/ml; stężenie 0,70 mg/ml jest największym stężeniem w praktyce klinicznej dla dawki oksaliplatyny wynoszącej 85 mg/m² pc.

Oksaliplatyna była stosowana głównie w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, podawanym w ciągłej infuzji dożylnej. W schemacie dawkowania 5-fluorouracylu co dwa tygodnie, stosowano podawanie zarówno w bolusie, jak i ciągłej infuzji dożylnej.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Oksaliplatyna nie wolno podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 5.2). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek zalecana dawka oksaliplatyny wynosi 85 mg/m² pc.

Niewydolność wątroby

W badaniu I fazy z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia, częstość występowania oraz nasilenie zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych wydały się być związane z progresją choroby i stopniem pogorszenia wyników testów czynnościowych wątroby na początku obserwacji. Nie dokonano żadnej istotnej zmiany dawki produktu leczniczego w trakcie badań klinicznych u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich objawów toksyczności u pacjentów w wieku powyżej 65 lat podczas stosowania oksaliplatyny w monoterapii lub w skojarzeniu z 5-fluorouracylem. Dlatego, nie ma konieczności szczególnego dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie ma żadnych istotnych wskazań do stosowania oksaliplatyny u dzieci i młodzieży. Skuteczność oksaliplatyny w monoterapii guzów litych u dzieci i młodzieży nie została ustalona.

Sposób podawania

Oksaliplatyna podawana jest w infuzji dożylniej.

Podawanie oksaliplatyny nie wymaga nadmiernego nawodnienia pacjenta.

Oksaliplatyna rozcieńczona w 250 ml do 500 ml 5% roztworu glukozy, tak aby uzyskać stężenie nie mniejsze niż 0,2 mg/ml, musi być podawana do żyły głównej lub obwodowej przez 2 do 6 godzin. Infuzja oksaliplatyny musi zawsze poprzedzać podanie 5-fluorouracylu.

W przypadku wynaczynienia, należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego.

Instrukcja stosowania

Przed zastosowaniem oksaliplatyna musi być rozcieńczona. Tylko 5% roztwór glukozy może być stosowany do rozcieńczania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

4.3.7.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: pozostałe leki przeciwnowotworowe, związki platyny.

Kod ATC: L01XA03.

Mechanizm działania

Oksaliplatyna jest substancją czynną o działaniu przeciwnowotworowym, należącą do nowej grupy leków, opartych na związkach platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-diaminocykloheksanem (DACH) oraz grupą szczawianową.

Oksaliplatyna jest pojedynczym enancjomerem (SP-4-2)-[(1R,2R)-cykloheksano-1,2-diamino-kN, kN'] [etanedioato(2-)-kO1, kO2] platyny.

Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum działania cytotoksycznego in vitro oraz działa przeciwnowotworowo in vivo w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka okrężnicy i odbytu u człowieka. Ponadto, oksaliplatyna wykazuje aktywność in vitro oraz in vivo w różnych modelach opornych na cisplatynę.

Zarówno in vitro, jak i in vivo obserwowano synergistyczne działanie cytotoksyczne podczas stosowania produktu leczniczego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem.

Badania nad mechanizmem działania oksaliplatyny, mimo że nie jest on w pełni wyjaśniony, wykazały, że uwodnione pochodne powstające w następstwie biotransformacji oksaliplatyny wchodzi w interakcje z DNA, aby utworzyć połączenia krzyżowe, zarówno wewnątrz, jak i pomiędzy łańcuchami DNA powodując przerwanie syntezy DNA, co w efekcie prowadzi do działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.

4.3.7.4 Przeciwwskazania

Oksaliplatyna jest przeciwwskazana:

- U pacjentów ze znaną nadwrażliwością na oksaliplatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Podczas karmienia piersią;
- U pacjentów z zahamowaną czynnością szpiku kostnego przed pierwszym cyklem leczenia: liczba neutrofili $< 2 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$;
- U pacjentów z obwodową neuropatią czuciową wraz z zaburzeniem czynnościowym przed pierwszym cyklem leczenia;
- U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/minutę).

4.3.7.5 Przedawkowanie

Objawy

Nie jest znane antidotum dla oksaliplatyny.

W razie wystąpienia przedawkowania można się spodziewać nasilenia działań niepożądanych.

Leczenie

Należy rozpocząć kontrolę parametrów hematologicznych i zastosować leczenie objawowe.

4.3.7.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym (5-FU/FA) były zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych), zaburzenia hematologiczne (neutropenia, małopłytkowość) oraz zaburzenia neurologiczne (ostra i nasilająca się przy

podawaniu kolejnych dawek obwodowa neuropatia czuciowa). Ogólnie, działania niepożądane występowały częściej i były bardziej nasilone podczas stosowania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-FU/FA niż podczas stosowania 5-FU/FA w monoterapii.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

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

Częstość występowania działań niepożądanych została zdefiniowana zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Szczegółowe dane przedstawione zostały pod tabelą.

Tab. 42. Działania niepożądane.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*	- zakażenie	- zapalenie błony śluzowej nosa, - zakażenie górnych dróg oddechowych, - posocznica z neutropenią+	- posocznica +		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego*	- niedokrwistość, - neutropenia, - małopłytkowość, - leukopenia, - limfopenia	- gorączka neutropeniczna		- małopłytkowość immunoalergiczna, - niedokrwistość hemolityczna *** (rzadko)	- pancytopenia autoimmunologiczna
Zaburzenia układu immunologicznego*	- alergia i (lub) reakcje alergiczne++				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	- brak łaknienia, - hipokaliemia, - hiperglikemia, - hipernatremia	- odwodnienie, - hipokalcemia	- kwasica metaboliczna		
Zaburzenia psychiczne		- depresja, - bezsenność	- nerwowość		
Zaburzenia układu nerwowego*	- obwodowa neuropatia czuciowa, - zaburzenia czucia, - zaburzenia smaku, - ból głowy	- zawroty głowy, - zapalenie nerwów ruchowych, - odczyn oponowy		- dyzartria, - zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS)	
Zaburzenia oka		- zapalenie spojówek, - zaburzenia widzenia		- przemijające pogorszenie się ostrości wzroku, - zaburzenia pola widzenia,	

				- zapalenie nerwu wzrokowego - przemijająca utrata wzroku (odwracalna po przerwaniu terapii)	
Zaburzenia ucha i błędnika			- ototoksyczność	- głuchota	
Zaburzenia serca					- ostry zespół wieńcowy, w tym zawał mięśnia sercowego, skurcz tętnic wieńcowych i dławica piersiowa u pacjentów leczonych oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-FU lub bewacyzumbem
Zaburzenia naczyniowe		- krwotok, - zaczerwienienie twarzy, - zakrzepica żył głębokich, - nadciśnienie tętnicze			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	- duszność, - kaszel, - krwawienie z nosa	- czkawka, - zator płucny		- śródmiąższowa choroba płuc, niekiedy zakończona zgonem, - zwłóknienie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit*	- nudności, - biegunka, - wymioty, - zapalenie jamy ustnej i (lub) zapalenie błon śluzowych, - ból brzucha, - zaparcie	- niestrawność, - refluks żołądkowo-przelykowy, - krwotok z odbytu, - krwotok z przewodu pokarmowego	- niedrożność jelita, - zaczopowanie jelit	- zapalenie okrężnicy wraz z biegunką wywołaną przez Clostridium difficile, - zapalenie trzustki	- zapalenie przelyku
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	- zaburzenia skóry, - łysienie	- złuszczenie się skóry (np. zespół dłoniowo-podeszwy), - wysypka z rumieniem, - wysypka, - nadmierne pocenie się, - zmiany w obrębie paznokci			- alergiczne zapalenie naczyń
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	- ból pleców	- ból stawów, - ból kości			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		- bolesne oddawanie moczu, - zaburzenia częstości oddawania moczu, - krew w moczu			

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	- uczucie zmęczenia, - gorączka+++, - osłabienie, - ból, - reakcja w miejscu wstrzyknięcia++++				
Badania diagnostyczne	- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, - zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, - zwiększenie poziomu bilirubiny - zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, - zwiększenie masy ciała (leczenie uzupełniające)	- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, - zmniejszenie masy ciała (leczenie raka z przerzutami)			
Urazy, zatrucia oraz powikłania po zabiegach		- upadki			

*** Niedokrwistość hemolityczna mikroangiopatyczna związana z zespołem hemolityczno-mocznicowym (HUS, ang. *haemolytic uraemic syndrome*) lub niedokrwistość hemolityczna z dodatnim testem Coombsa.

+ W tym zakończone zgonem.

++ Bardzo często alergia i (lub) reakcje alergiczne występujące głównie podczas infuzji, czasem zakończone zgonem. Często występujące reakcje alergiczne to: wysypka skórna, zwłaszcza pokrzywka, zapalenie spojówek i zapalenie śluzówki nosa. Często występujące reakcje anafilaktyczne lub anafilaktyczne obejmują skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie tętnicze, uczucie bólu w klatce piersiowej i wstrząs anafilaktyczny. Zgłaszano opóźnione reakcje nadwrażliwości po zastosowaniu oksaliplatyny występujące kilka godzin lub nawet kilka dni po infuzji.

+++ Bardzo często gorączka, dreszcze (drżenia), spowodowane zakażeniem (z neutropenią lub bez) lub prawdopodobnie spowodowane mechanizmem immunologicznym.

++++ Zgłaszano reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym miejscowy ból, zaczerwienienie, obrzęk i zakrzepicę. Wynaczynienie może spowodować miejscowy ból i zapalenie, które może być ciężkie i prowadzić do powikłań, w tym martwicy, szczególnie po podawaniu oksaliplatyny do żyły obwodowej

4.3.7.7 Kompetencje personelu

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

4.3.8 Kwas foliowy

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące kwasu foliowego. Dane dotyczące analizowanej technologii opcjonalnej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 42 podsumowano charakterystykę kwasu foliowego, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Leku Acidum Folicum Richter].

Tab. 43. Charakterystyka komparatorów – kwas foliowy.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Acidum folicum Richter, tabl., 15 mg, 30 szt., kod GTIN: 05909990109319 Acidum folicum Richter, tabl., 5 mg, 30 szt., kod GTIN: 05909990109210
Kod ATC	B03 BB01
Substancja czynna	Kwas foliowy
Wskazanie	Profilaktyka i leczenie niedoboru kwasu foliowego w organizmie w następujących stanach i jednostkach chorobowych: - przewlekłe choroby związane z hemolizą krwi (talasemie, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, zimnica); - niedokrwistość megaloblastyczna; - przewlekłe niedożywienie, alkoholizm; - u chorych leczonych dializą oraz u chorych przyjmujących niektóre leki (barbiturany, prymidon, cyklosporyna, sulfasalazyna, trimetoprym); - u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne.
Dawkowanie	<u>Pacjenci dorośli:</u> Kwas foliowy jest zwykle stosowany w dawce od 10 mg do 45 mg na dobę. Dawką uzupełniającą rezerwy tkankowe jest dawka od 10 mg do 20 mg.
Droga podania	Doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Kwas foliowy (kwas petroiloglutaminowy) i inne foliany (zawierające więcej reszt kwasu glutaminowego) pełnią rolę koenzymów w reakcjach przenoszenia grup jednowęglowych (formylowej, hydroksymetylowej, metylowej, formiminowej), w procesie biosyntezy zasad purynowych i pirymidynowych, niezbędnych do syntezy DNA i RNA. Kwas foliowy jest w organizmie przekształcany do kwasu folinowego (FH ₄). Kwas folinowy, właściwa substancja aktywna, ma zastosowanie kliniczne w przypadkach zahamowania aktywności reduktazy dihydrofolianowej podczas leczenia antymetabolitami kwasu foliowego (metotreksat). Kwas foliowy, kobalamina (witamina B ₁₂) i fosforan pirydoksalu (witamina B ₆) uczestniczą w metabolizmie homocysteiny. Kwas foliowy odgrywa rolę donora grupy metylowej dla homocysteiny podczas jej przekształcenia w metioninę i w efekcie obniża stężenie homocysteiny we krwi.

Źródło: ChPL Leku Acidum Folicum Richter

4.3.8.1 Zarejestrowane wskazania

Profilaktyka i leczenie niedoboru kwasu foliowego w organizmie w następujących stanach i jednostkach chorobowych:

- przewlekłe choroby związane z hemolizą krwi (talasemie, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, zimnica);
- niedokrwistość megaloblastyczna;
- przewlekłe niedożywienie, alkoholizm;
- u chorych leczonych dializą oraz u chorych przyjmujących niektóre leki (barbiturany, prymidon, cyklosporyna, sulfasalazyna, trimetoprym);

- u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne.

4.3.8.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Pacjenci dorośli:

Kwas foliowy jest zwykle stosowany w dawce od 10 mg do 45 mg na dobę.

Dawką uzupełniającą rezerwy tkankowe jest dawka od 10 mg do 20 mg.

W niedokrwistości megaloblastycznej:

10 mg do 20 mg na dobę przez 14 do 21 dni, do czasu uzyskania poprawy hematologicznej, następnie dawki podtrzymujące do 10 mg na dobę.

W niedokrwistości hemolitycznej:

5 mg na dobę lub, co tydzień, w zależności od diety i nasilenia hemolizy.

Dzieci i młodzież:

U dzieci stosuje się zwykle kwas foliowy w dawce dobowej od 5 mg do 15 mg w zależności od wskazań.

Czas trwania leczenia:

Czas trwania leczenia ustala się na podstawie reakcji chorego i wyników badań laboratoryjnych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy przeznaczony do stosowania doustnego. Dawki dobowe większe niż 15 mg należy przyjmować w 2 - 3 dawkach podzielonych.

4.3.8.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości.

Kod ATC: B03 BB01.

Kwas foliowy (kwas petroiloglutaminowy) i inne foliany (zawierające więcej reszt kwasu glutaminowego) pełnią rolę koenzymów w reakcjach przenoszenia grup jednowęglowych (formylowej, hydroksymetylowej, metylowej, formiminowej), w procesie biosyntezy zasad purynowych i pirymidynowych, niezbędnych do syntezy DNA i RNA.

Kwas foliowy jest w organizmie przekształcany do kwasu folinowego (FH4).

Kwas folinowy, właściwa substancja aktywna, ma zastosowanie kliniczne w przypadkach zahamowania aktywności reduktazy dihydrofolianowej podczas leczenia antymetabolitami kwasu foliowego (metotreksat).

Kwas foliowy, kobalamina (witamina B12) i fosforan pirydoksalu (witamina B6) uczestniczą w metabolizmie homocysteiny. Kwas foliowy odgrywa rolę donora grupy metylowej dla homocysteiny podczas jej przekształcenia w metioninę i w efekcie obniża stężenie homocysteiny we krwi.

4.3.8.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niektóre choroby nowotworowe.

4.3.8.5 Przedawkowanie

Nieznany jest obraz kliniczny ostrego przedawkowania, ponieważ dotychczas nie opisano przypadków przedawkowania kwasu foliowego.

W przypadku przyjęcia przez pacjenta dawki znacznie wyższej niż zalecana wskazane jest wywołanie wymiotów i obserwacja pacjenta. W razie konieczności należy wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

4.3.8.6 Działania niepożądane

Kwas foliowy rzadko wywołuje działania niepożądane. Najczęściej występują skórne reakcje alergiczne. Bardzo rzadko może jednak dojść do wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych w postaci obrzęku naczynioruchowego lub skurczu oskrzeli.

Każde zdarzenie zostało opisane według częstości występowania, następnie według grup układowo - narządowych (SOC - zgodnie z terminologią słownika MedDRA) oraz według ciężkości. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zwiększającą się ciężkością.

Częstość działań niepożądanych, podano zgodnie z klasyfikacją częstości występowania MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki); częstość nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

Tab. 44. Działania niepożądane.

Niezbyt często	Zaburzenia układu immunologicznego	skórne reakcje alergiczne (wysypka, świąd)
Rzadko	Zaburzenia żołądka i jelit	gorzki smak w ustach, wzdęcia, nudności, wymioty, biegunka
	Zaburzenia psychiczne	brak łaknienia, trudności w zasypianiu, senność, nadmierna pobudliwość nerwowa, depresja
Bardzo rzadko	Zaburzenia układu immunologicznego	obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli
Częstość nieznana	Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja anafilaktyczna

4.3.8.7 Kompetencje personelu

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

4.3.9 Frukwinib

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

Leczniczego. W Tab. 42 podsumowano charakterystykę frukwintynibu, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Leku Fruzaqla].

Tab. 45. Charakterystyka komparatorów – frukwintynib.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Fruzaqla, kaps. twarde, 1 mg; 21 szt., kod GTIN: 07038319163867 Fruzaqla, kaps. twarde, 5 mg; 21 szt., kod GTIN: 07038319163973
Kod ATC	L01EK04
Substancja czynna	Frukwinintynib
Wskazanie	Produkt leczniczy FRUZAQLA stosowany w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. metastatic colorectal cancer, mCRC), którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR, lub u których podczas leczenia triflurydyną/tipiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerują tego leczenia.
Dawkowanie	Zalecana dawka frukwintynibu wynosi 5 mg (jedna kapsułka 5 mg) raz na dobę przyjmowana w przybliżeniu o tej samej porze codziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7-dniowy okres przerwy, co stanowi kompletny cykl trwający 28 dni.
Droga podania	Doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Frukwinintynib jest selektywnym inhibitorem kinaz tyrozynowych VEGFR-1, -2 i -3, którego działanie przeciwnowotworowe wynika z hamowania angiogenezy guza.

Źródło: ChPL Leku Fruzaqla

4.3.9.1 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy FRUZAQLA stosowany w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. metastatic colorectal cancer, mCRC), którzy byli wcześniej leczeni dostępnymi standardowymi terapiami, w tym chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, oksaliplatynie i irynotekanie, lekami anty-VEGF i anty-EGFR, lub u których podczas leczenia triflurydyną/tipiracylem lub regorafenibem wystąpiła progresja choroby lub nie tolerują tego leczenia.

4.3.9.2 Dawkowanie i sposób podania

Stosowanie produktu leczniczego FRUZAQLA powinien rozpocząć lekarz mający doświadczenie w prowadzeniu terapii przeciwnowotworowej.

Dawkowanie

Zalecana dawka frukwintynibu wynosi 5 mg (jedna kapsułka 5 mg) raz na dobę przyjmowana w przybliżeniu o tej samej porze codziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7-dniowy okres przerwy, co stanowi kompletny cykl trwający 28 dni.

Czas trwania leczenia

Leczenie frukwintynibem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Pominięcie dawki lub wymioty

Jeżeli od przyjęcia pominiętej dawki minęło mniej niż 12 godzin, należy ją przyjąć, a następną dawkę przyjąć tak, jak zaplanowano.

Jeżeli od przyjęcia pominiętej dawki minęło więcej niż 12 godzin, należy ją pominąć, a następną dawkę przyjąć tak, jak zaplanowano.

Jeżeli u pacjenta wystąpiły wymioty po przyjęciu dawki, nie należy ponownie przyjmować dawki w tym samym dniu, lecz kolejnego dnia wznowić stosowanie zgodnie z zaleceniami lekarza.

Dostosowanie dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych

Dawkę należy modyfikować w oparciu o bezpieczeństwo i tolerancję. Stosowanie frukwintynibu należy przerwać na stałe u pacjentów, którzy nie są w stanie tolerować dawki 3 mg przyjmowanej raz na dobę. Zalecany schemat zmniejszania dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych przedstawiono w Tab. 45.

Tab. 46. Zalecany schemat zmniejszania dawki produktu leczniczego FRUZAQLA.

Schemat zmniejszania dawki	Dawka i schemat	Liczba i moc kapsułek
Pierwsze zmniejszenie dawki	4 mg raz na dobę	Cztery kapsułki o dawce 1 mg raz na dobę
Drugie zmniejszenie dawki	3 mg raz na dobę	Trzy kapsułki o dawce 1 mg raz na dobę

Zalecany schemat modyfikacji dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych przedstawiono w.

Tab. 47. Zalecana modyfikacja dawki produktu leczniczego FRUZAQLA z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Działanie niepożądane	Stopień nasilenia ¹	Modyfikacja dawki
Nadciśnienie	Stopień 3.	- Wstrzymać stosowanie, jeśli nadciśnienie w stopniu 3. utrzymuje się pomimo rozpoczęcia lub modyfikacji leczenia przeciwnadciśnieniowego. - Jeżeli nadciśnienie ulega poprawie do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego, wznowić stosowanie w zmniejszonej dawce zgodnie z Tab. 45. Jeśli u pacjenta nadal występuje nadciśnienie w stopniu 3. Po przyjmowaniu dawki 3 mg na dobę, należy przerwać stosowanie na stałe.
	Stopień 4.	Przerwać stosowanie na stałe.
Zdarzenia krwotoczne	Stopień 2.	- Wstrzymać stosowanie aż do momentu całkowitego ustąpienia krwawienia lub poprawie do stopnia 1. - Wznowić stosowanie w zmniejszonej dawce zgodnie z Tab. 45.

Działanie niepożądane	Stopień nasilenia ¹	Modyfikacja dawki
		Jeśli u pacjenta nadal występują zdarzenia krwotoczne w stopniu 2. po przyjmowaniu dawki 3 mg na dobę, przerwać stosowanie na stałe.
	Stopień ≥ 3.	Przerwać stosowanie na stałe.
Białkomocz	≥ 2 g / 24 godziny	• Wstrzymać stosowanie aż do momentu całkowitego braku obecności białka w moczu lub zmniejszenia jego poziomu do < 1 g / 24 godziny (Stopień 1.). • Wznović stosowanie w zmniejszonej dawce zgodnie z Tab. 45. Jeśli u pacjenta nadal występuje białkomocz na poziomie ≥ 2 g/24 godziny po przyjmowaniu dawki 3 mg na dobę, należy przerwać stosowanie na stałe. Przerwać stosowanie na stałe w przypadku wystąpienia zespołu nerczycowego.
Nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby	Stopień 2. lub 3.	• Wstrzymać stosowanie aż do momentu, gdy nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby powrócą do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego. • Wznović stosowanie w zmniejszonej dawce zgodnie z Tab. 45. Jeśli u pacjenta nadal występują nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby w stopniu 2. lub 3. Po przyjmowaniu dawki 3 mg na dobę, należy przerwać stosowanie na stałe.
	Podwyższenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) lub aminotransferazy asparaginowej (AST) stopnia ≥ 2. (> 3 × GGN) przy jednoczesnym podwyższeniu poziomu bilirubiny całkowitej > 2 × GGN przy braku cholestazy; nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby stopnia 4.	Przerwać stosowanie na stałe.
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPES)	Stopień 2.	• Zastosować leczenie wspomagające. • Wstrzymać stosowanie aż do momentu, gdy PPES ulegnie poprawie do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego. • Wznović stosowanie na tym samym poziomie dawki.
	Stopień 3.	Zastosować leczenie wspomagające. • Wstrzymać stosowanie aż do momentu, gdy PPES ulegnie poprawie do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego. • Wznović stosowanie w zmniejszonej dawce zgodnie z Tab. 45. Jeśli u pacjenta nadal występuje PPES w stopniu 3. po przyjmowaniu dawki 3 mg na dobę, należy przerwać stosowanie na stałe.
Inne działania niepożądane	Stopień 3.	• Wstrzymać stosowanie aż do momentu, gdy reakcja ulegnie poprawie do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego. • Wznović stosowanie w zmniejszonej dawce zgodnie z Tabelą 1.

Działanie niepożądane	Stopień nasilenia ¹	Modyfikacja dawki
		Jeśli u pacjenta nadal występują inne działania niepożądane w stopniu 3. po przyjmowaniu dawki 3 mg na dobę, przerwać stosowanie na stałe.
	Stopień 4.	Przerwać stosowanie. Rozważyć wznowienie stosowania w zmniejszonej dawce zgodnie z Tab. 45, jeśli toksyczność ulegnie poprawie do stopnia 1. lub poziomu wyjściowego, a potencjalne korzyści będą przeważały nad zagrożeniami.

¹ Ocena na podstawie wspólnych kryteriów terminologicznych dotyczących zdarzeń niepożądanych, opracowanych przez Narodowy Instytut Raka, wersja 5.0 (NCI CTCAE v5).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

W przypadku pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Stosowanie produktu leczniczego FRUZAQLA nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ produkt leczniczy FRUZAQLA nie był badany w tej populacji.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku 65 lat lub starszych nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego FRUZAQLA u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu rak jelita grubego z przerzutami.

Sposób podawania

Produkt leczniczy FRUZAQLA jest przeznaczony do podawania doustnego.

Kapsułki można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia i należy połykać je w całości.

Kapsulek nie należy żuć, rozpuszczać ani otwierać, ponieważ potencjalny wpływ takich ingerencji jest nieznany.

4.3.9.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz tyrozynowych receptora naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR).

Kod ATC: L01EK04.

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Frukwentynib jest selektywnym inhibitorem kinaz tyrozynowych VEGFR-1, -2 i -3, którego działanie przeciwnowotworowe wynika z hamowania angiogenezy guza.

4.3.9.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.9.5 Przedawkowanie

Największą dawką frukwintynibu jaka była badana w ramach badań klinicznych było 6 mg na dobę.

Efekty przedawkowania frukwintynibu są nieznane i nie jest znane antidotum na przedawkowanie frukwintynibu. W przypadku przedawkowania należy przerwać stosowanie frukwintynibu, zastosować ogólne środki wspomagające i prowadzić obserwację aż do osiągnięcia stabilizacji klinicznej.

4.3.9.6 Działania niepożądane

Streszczenie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są nadciśnienie (49,3%), anoreksja (35,6%), białkomocz (35,5%), PPES (34,6%), niedoczynność tarczycy (32,4%), dysfonia (28,6%), biegunka (26,3%) i astenia (24,5%).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 . są nadciśnienie (19,1%) i PPES (8,3%).

Najczęściej występującymi poważnymi działaniami niepożądanymi są krwotok z przewodu pokarmowego (1,5%), zapalenie płuc (1,5%), nadciśnienie (1,5%) i perforacja przewodu pokarmowego (1,3%).

Częstość przerywania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosi 7,6%.

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerywania leczenia jest białkomocz (1,6%).

Częstość zmniejszania dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosi 20,5%.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszania dawki są PPES (6,4%), nadciśnienie (3,7%) i białkomocz (3,4%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych oparto na danych zbiorczych z badań klinicznych prowadzonych z udziałem 911 pacjentów z wcześniej leczonym mCRC. Pacjenci otrzymywali co najmniej 1 dawkę (5 mg) frukwintynibu w monoterapii (5 mg raz na dobę przez 3 tygodnie/1 tydzień przerwy) podczas mediany czasu wynoszącej 3,68 miesiąca.

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych lub podczas stosowania frukwintynibu po wprowadzeniu do obrotu zebrano w Tabeli 3 według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości. W obrębie każdej klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są ułożone według częstości, a najczęściej występujące działania są przedstawione jako pierwsze. Częstość występowania określona jest w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych po wprowadzeniu do obrotu). W

obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości działania niepożądane przedstawiono w kolejności od najbardziej poważnych.

Tab. 48. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z mCRC leczonych frukwintynibem (N=911).

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstotliwości	Działania niepożądane Wszystkie stopnie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zapalenie płuc Zakażenia górnych dróg oddechowych ¹ Zakażenia bakteryjne ²
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Małopłytkowość ³
	Często	Leukopenia ⁴ Neutropenia ⁵
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo często	Niedoczynność tarczycy ⁶
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Anoreksja ⁷
	Często	Hipokaliemia
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii*
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie ⁸
	Częstość nieznana	Rozwarstwienie aorty†
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Dysfonia ⁹
	Często	Krwawienie z nosa Ból gardła ¹⁰
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka Zapalenie jamy ustnej ¹¹
	Często	Krwotok z przewodu pokarmowego ¹² Perforacja przewodu pokarmowego ¹³ Zwiększona aktywność enzymów trzustkowych ¹⁴ Ból w jamie ustnej ¹⁵
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki ¹⁶
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej Zwiększona aktywność bilirubiny całkowitej ¹⁷ Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej
	Niezbyt często	Zapalenie pęcherzyka żółciowego ¹⁸
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej
	Często	Wysypka ¹⁹
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Dyskomfort mięśniowo-szkieletowy ²⁰ Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Białkomocz ²¹
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Astenia Zmęczenie
	Często	Zapalenie błony śluzowej
	Niezbyt często	Utrudnione gojenie się ran*, ²²

Dane dotyczące bezpieczeństwa na podstawie wszystkich pacjentów z mCRC, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę (5 mg) frukwintynibu w monoterapii (5 mg raz na dobę przez 3 tygodnie/1 tydzień przerwy) w następujących badaniach zbiorczych: 2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2 w tym kohorta japońskiego badania dotyczącego bezpieczeństwa przeprowadzonego metodą otwartej próby; 2009-013-00CH1; 2012-013-00CH3; 2015-013-00US1.

* Zgłaszano w badaniach klinicznych oraz w warunkach po wprowadzeniu do obrotu.

† Zgłaszano w warunkach po wprowadzeniu do obrotu.

Następujące terminy reprezentują grupę powiązanych zdarzeń, które opisują bardziej schorzenie niż pojedyncze zdarzenie:

- 1 Zakażenie górnych dróg oddechowych obejmuje zapalenie jamy nosowej i gardła, zapalenie gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych
- 2 Zakażenia bakteryjne obejmują bezobjawową bakterię, zakażenie bakteryjne, bakterię, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie okrężnicy wywołane przez *Clostridium difficile*, zakażenie *Clostridium difficile*, posocznice wywołaną przez *Enterobacter*, zakażenie dróg moczowych wywołane przez *Escherichia coli*, zapalenie mieszków włosowych, czyraka, zanokcicę, paciorkowcowe zapalenie gardła, bakterie paciorkowcowe, bakteryjne zakażenie dróg moczowych, gronkowcowe zakażenie dróg moczowych
- 3 Małopłytkowość obejmuje zmniejszenie liczby płytek krwi, małopłytkowość
- 4 Leukopenia obejmuje leukopenię, zmniejszenie liczby krwinek białych
- 5 Neutropenia obejmuje neutropenię, zmniejszenie liczby neutrofilów
- 6 Niedoczynność tarczycy obejmuje podwyższony poziom hormonu tyreotropowego we krwi, niedoczynność tarczycy
- 7 Anoreksja obejmuje zmniejszenie apetytu, utratę masy ciała
- 8 Nadciśnienie obejmuje podwyższone rozkurczowe ciśnienie krwi, podwyższone ciśnienie krwi, nadciśnienie rozkurczowe, nadciśnienie, przełom nadciśnieniowy
- 9 Dysfonia obejmuje afonię, dysfonię
- 10 Ból gardła obejmuje dyskomfort w gardle, ból gardła, dyskomfort w jamie ustnej i gardle, ból jamy ustnej i gardła
- 11 Zapalenie jamy ustnej obejmuje aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie dziąseł, owrzodzenie ust, zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie języka
- 12 Krwotok z przewodu pokarmowego obejmuje krwotok z odbytu, krwotok z zespolenia, krwotok z żołądka, krwotok z przewodu pokarmowego, obecność świeżej krwi w kale, krwotok z hemoroidów, krwotok jelitowy, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, krwotok z odbytnicy, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego
- 13 Perforacja przewodu pokarmowego obejmuje perforację żołądka, perforację wrzodu żołądka, perforację przewodu pokarmowego, perforację jelita, perforację jelita grubego, perforację odbytnicy, perforację jelita cienkiego
- 14 Enzymy trzustkowe podwyższone obejmują amylazę podwyższoną, hiperamylazemię, hiperlipazemię, lipazę podwyższoną
- 15 Ból w jamie ustnej obejmuje ból dziąseł, ból w jamie ustnej, ból zęba
- 16 Zapalenie trzustki obejmuje zapalenie trzustki, ostre zapalenie trzustki
- 17 Podwyższone stężenie bilirubiny całkowitej obejmuje podwyższone stężenie bilirubiny sprzężonej, podwyższone stężenie bilirubiny we krwi, podwyższone stężenie bilirubiny niezwiązanej we krwi, hiperbilirubinemię, żółtaczkę, żółtaczkę cholestatyczną
- 18 Zapalenie pęcherzyka żółciowego obejmuje zapalenie pęcherzyka żółciowego, ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego, zakażne zapalenie pęcherzyka żółciowego
- 19 Wysypka obejmuje wysypkę, wysypkę rumieniową, plamistą wysypkę, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą
- 20 Dyskomfort mięśniowo-szkieletowy obejmuje ból kości, kurcze mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, ból mięśniowo-szkieletowy, ból szyi, ból w kończynie
- 21 Białkomocz obejmuje albuminurię, obecność białka w moczu, proteinurię
- 22 Utrudnione gojenie się ran obejmuje zaburzenia gojenia, rozejście się rany

4.3.9.7 Kompetencje personelu

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

5 Efekty zdrowotne

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

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

Zgodnie z wytycznymi EMA [EMA 2012] dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS).

W wyjątkowych przypadkach pierwszorzędowymi punktami końcowymi mogą być: czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP) lub czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF), kontrola objawów, czas do progresji objawowej (ang. *time to symptomatic tumour progression*, TTSP). Niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3 i 6 m-cu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta.

Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczących konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku. W związku z tym, inne punkty końcowe pokazujące korzyści kliniczne oraz kontrolę paliatywną (kontrola bólu, utrata masy ciała, stan sprawności) powinny zostać uwzględnione w badaniu. Prognostyczne i predykcyjne markery molekularne i mechanizmy oporności powinny być aktywnie badane. W przypadku badań podtrzymujących w porównaniu do placebo/BSC, rekomendowanym punktem końcowym jest OS.

Zgodnie z wytycznymi FDA z 2018 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą [FDA 2018]:

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

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
- przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression free survival*);
- obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR, ang. *objective response rate*).

W ocenie bezpieczeństwa i tolerancji uwzględniono:

- zdarzenia i działania niepożądane.

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

Poniżej przedstawiono punkty końcowe uwzględnione w ramach oceny GRADE wraz z wagami poszczególnych punktów. [GRADE]

Tab. 49. Wagi punktów końcowych wg GRADE.

Punkt końcowy	Waga punktu słownie	Waga punktu numerycznie
Przeżycie całkowite	Krytyczna	9
Przeżycie wolne od progresji	Krytyczna	8

* Preferowane PFS; TTP akceptowane w przypadku, gdy większość zgonów jest niezwiązana z rakiem.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączane będą randomizowane kontrolowane badania (RCT) dotyczące zastosowania enkorafenibu (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem w analizowanej populacji oraz RCT dotyczące zastosowania zidentyfikowanych technologii opcjonalnych we wnioskowanej populacji, opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych oraz opracowania dotyczące efektywności praktycznej, tj. badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania 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, a także ocena aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) przedstawiono w Tab. 49.

Tab. 50. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym - zgodnie z zapisami projektu programu lekowego.
Interwencja (I)	Enkorafenib (Braftovi®) w skojarzeniu z cetuksymabem (Erbix®).
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>); - 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: jakikolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Aneks 1. Program lekowy

LECZENIE CHORYCH NA RAKA JELITA GRUBEGO (ICD-10: C18 - C20)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W programie finansuje się leczenie systemowe pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego (RJG) substancjami: I. w zakresie chemioterapii i leczenia celowanego: 1) <i>triflurydyna z typiracylem w monoterapii albo w skojarzeniu z bewacyzumabem</i>; 2) <i>frukwintynib</i>; II. w zakresie immunoterapii: 1) <i>pembrolizumab</i>; 2) <i>niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem</i>. W leczeniu zaawansowanego raka jelita grubego stosowane są: 1) <i>pembrolizumab</i> w monoterapii w pierwszej linii leczenia systemowego pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR). Pembrolizumab nie może być zastosowany jeśli pacjent wcześniej otrzymał immunoterapię z powodu RJG. 2) <i>niwolumab</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i> w drugiej albo kolejnych liniach leczenia systemowego pacjentów z potwierdzoną niestabilnością	1. Dawkowanie 1.1. <i>pembrolizumab</i> Zalecana dawka <i>pembrolizumabu</i> wynosi 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni. Jeżeli przerwano stosowanie <i>pembrolizumabu</i> np. z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 12 tygodni. 1.2. <i>niwolumab</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i> Leczenie składa się z fazy indukującej oraz fazy podtrzymującej. 1) w fazie indukującej (leczenie skojarzone) zlecane dawkowanie wynosi: <i>niwolumab</i> w dawce 3 mg/kg masy ciała w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i> w dawce 1 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek;	1. Badania przy kwalifikacji 1) histologiczne potwierdzenie raka jelita grubego; 2) ocena i potwierdzenie niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeń mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR) - dla <i>pembrolizumabu</i> oraz <i>niwolumabu</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i>; 3) morfologia krwi z rozmazem; 4) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi; 5) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 8) oznaczenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT) oraz INR lub czasu protrombinowego (PT) – dla <i>triflurydyny</i> z <i>typiracylem</i> stosowanych w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i> oraz <i>frukwintynibu</i>; 9) oznaczenie stężenia fT4 i TSH - dla <i>pembrolizumabu</i> oraz <i>niwolumabu</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i>; 10) elektrokardiogram (EKG); 11) pomiar ciśnienia tętniczego – dla <i>triflurydyny</i> z <i>typiracylem</i> stosowanych w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i> oraz <i>frukwintynibu</i>;

mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR), u których stwierdzono nieskuteczność lub nieakceptowalną toksyczność wcześniejszej chemioterapii co najmniej dwulekowej zawierającej <i>fluoropirymidynę</i> w skojarzeniu z <i>oksaliplatyną</i> lub <i>irynotekaniem</i>. <i>Niwolumab</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i> nie mogą być zastosowane jeśli pacjent wcześniej otrzymał immunoterapię z powodu RJG. 3) <i>triflurydyna</i> z <i>typiracylem</i> w drugiej albo kolejnych liniach chemioterapii po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na <i>fluoropirymidynie</i>, <i>oksaliplatynie</i> i <i>irynotekanie</i>, lekach anty-VEGF lub anty-EGFR lub w przypadku udokumentowanego klinicznie braku możliwości zastosowania wymienionych metod. Dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu RJG. Do terapii nie mogą być kwalifikowani pacjenci leczeni wcześniej <i>triflurydą</i> z <i>typiracylem</i> z powodu RJG. <i>Triflurydyna</i> z <i>typiracylem</i> może być zastosowana w monoterapii albo w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i>. 4) <i>frukwintynib</i> w monoterapii w trzeciej albo kolejnych liniach chemioterapii po udokumentowanej nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii opartej na <i>fluoropirymidynie</i>, <i>oksaliplatynie</i> i <i>irynotekanie</i>, lekach anty-VEGF, lekach anty-EGFR oraz <i>triflurydynie</i> z <i>typiracylem</i> (w monoterapii albo w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i>) lub <i>regorafenibie</i> lub w przypadku braku możliwości zastosowania wymienionych metod. Dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu RJG. 1. Kryteria kwalifikacji do leczenia zaawansowanego raka jelita grubego	2) w fazie podtrzymującej (monoterapia) zalecana dawka <i>niwolumabu</i> wynosi 240 mg co 2 tygodnie. W fazie monoterapii, pierwszą dawkę <i>niwolumabu</i> należy podać 3 tygodnie po ostatniej dawce <i>niwolumabu</i> stosowanego w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i>. Jeżeli przerwano stosowanie <i>niwolumabu</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i> lub <i>niwolumabu</i> w monoterapii w fazie podtrzymującej np. z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnej dawki nie może być dłuższy niż 12 tygodni. 1.3. triflurydyna z typiracylem Zalecana dawka początkowa <i>triflurydyny</i> z <i>typiracylem</i> to 35 mg/m² powierzchni ciała podawana dwa razy na dobę od 1. do 5. dnia oraz od 8. do 12. dnia każdego 28-dniowego cyklu leczenia. Dawkowanie oblicza się na podstawie powierzchni ciała pacjenta zgodnie z ChPL. Dawkę należy zaokrąglić do najbliższej wartości zwiększanej o 5 mg. Nie należy przekraczać 80 mg/dawkę. Jeśli dawki pominięto lub wstrzymano, pacjent nie powinien przyjąć pominiętych dawek.	12) badanie ogólne moczu – dla <i>triflurydyny</i> z <i>typiracylem</i> stosowanych w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i> oraz <i>frukwintynibu</i>; 13) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 14) badanie TK jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej; inne badania obrazowe w zależności od sytuacji klinicznej; 15) badanie RTG klatki piersiowej – jeżeli nie jest wykonywane badanie KT klatki piersiowej (u chorych, u których możliwa jest na tej podstawie ocena odpowiedzi wg RECIST); 16) badanie TK lub MR mózgu w przypadku wskazań klinicznych, w celu wykluczenia przerzutów; 17) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych. Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST. 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) oznaczenie poziomu TSH i fT4 – dla <i>pembrolizumabu</i> oraz <i>niwolumabu</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i>; 7) elektrokardiogram (EKG) – dla <i>pembrolizumabu</i> oraz <i>niwolumabu</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i>;
---	--	--

Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych (jeśli dotyczy). 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego; 3) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania); 4) niemożliwe radykalne leczenie miejscowe; 5) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 6) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 8) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 10) nieobecność aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów lub stereotaktyczna radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy); 11) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem; 12) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 13) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.	Jeżeli przerwano stosowanie <i>triflurydyny</i> z <i>typiracylem</i> np. z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnego cyklu nie może być dłuższy niż 8 tygodni. Gdy <i>triflurydyna</i> z <i>typiracylem</i> jest stosowana w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i>, dawka <i>bewacyzumabu</i> wynosi 5 mg/kg mc., podawana raz na 2 tygodnie (dzień 1. i 15. cyklu powtarzanego w rytmie 28 dni). 1.4. frukwintynib Zalecana dawka <i>frukwintynibu</i> wynosi 5 mg (jedna kapsułka 5 mg) raz na dobę przyjmowana w przybliżeniu o tej samej porze codziennie przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7-dniowy okres przerwy, co stanowi kompletny cykl trwający 28 dni. Jeżeli przerwano stosowanie <i>frukwintynibu</i> np. z powodu działań niepożądanych to maksymalny czas opóźnienia podania kolejnego cyklu nie może być dłuższy niż 8 tygodni. 2. Modyfikacje dawkowania Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną.	8) pomiar ciśnienia tętniczego – dla <i>triflurydyny</i> z <i>typiracylem</i> stosowanych w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i> i <i>frukwintynibem</i>; 9) badanie ogólne moczu – dla <i>triflurydyny</i> z <i>typiracylem</i> stosowanych w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i> i <i>frukwintynibem</i>. W przypadku leczenia: 1) <i>pembrolizumabem</i> oraz <i>niwolumabem</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i> powyższe badania wykonuje się nie rzadziej niż co 6-12 tygodni; 2) <i>triflurydyną</i> z <i>typiracylem</i> w monoterapii lub w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i> oraz <i>frukwintynibem</i> powyższe badania wykonuje się przed każdym cyklem leczenia. Ponadto, niezależnie od stosowanej terapii, badania monitorujące bezpieczeństwo leczenia należy wykonać zawsze w przypadku wskazań klinicznych. 3. Monitorowanie skuteczności leczenia W celu monitorowania skuteczności leczenia wykonywane są badania obrazowe konieczne do oceny zmian według aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST: badanie TK odpowiednich obszarów ciała (ewentualnie RTG klatki piersiowej) lub inne badania w razie wskazań klinicznych. Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej do wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.
---	--	--

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii 1.2.1. pembrolizumabem, niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem 1) potwierdzenie niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeń mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR); 2) brak leczenia glikokortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca; 3) nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego. 2. Określenie czasu leczenia Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu. 3. Kryteria wyłączenia z programu 1) progresja choroby w trakcie leczenia oceniona na podstawie aktualnych kryteriów klasyfikacji RECIST. W przypadku terapii <i>pembrolizumabem</i> albo <i>niwolumabem</i> z <i>ipilimumabem</i>, w sytuacji wątpliwej klinicznie możliwe jest kontynuowanie leczenia aż do	Dopuszczalne jest zmniejszenie wymienionych powyżej dawek zgodnie z aktualną ChPL poszczególnych leków.	Badania wykonuje się: 1) w przypadku <i>pembrolizumabu</i>, <i>niwolumabu</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i>, <i>triflurydyny</i> z <i>typiracylem</i> w monoterapii lub w skojarzeniu z <i>bewacyzumabem</i> oraz <i>frukwintynibu</i>, nie rzadziej niż co 12 tygodni z możliwością 2-tygodniowego opóźnienia daty wykonania w przypadkach uzasadnionych przesunąć w realizowaniu leczenia. Ponadto, niezależnie od stosowanej terapii badania monitorujące skuteczność leczenia należy wykonać zawsze w przypadku wskazań klinicznych oraz w chwili wyłączenia z programu z przyczyn innych niż udokumentowana progresja choroby. Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia przekazywane są dane dotyczące wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród: – całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR) na leczenie, – stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD), – całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS). 4. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym
---	--	---

potwierdzenia progresji w następnym badaniu obrazowym wykonanym w ciągu 4 do 8 tyg.; 2) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; 4) obniżenie sprawności o 1 lub 2 stopnie w zależności od wartości przy kwalifikacji, ale maksymalnie do wartości 2 według kryteriów ECOG; 5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 6) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 7) okres ciąży lub karmienia piersią; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.		przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt. 3 dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 1) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ).
---	--	---

Aneks 2. Propozycja programu lekowego C95.a

CETUKSYMAB

W leczeniu chorych na nieoperacyjnego przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka jelita grubego, z nieobecnością mutacji w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2., 3. i 4. obu genów):

- a) w skojarzeniu z chemioterapią pierwszej linii FOLFOX lub FOLFIRI (dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie okołoperacyjne oraz stosowanie immunoterapii z powodu raka jelita grubego);
- b) w monoterapii albo w skojarzeniu z irynotekaniem, w przypadku progresji po wcześniejszym leczeniu schematami chemioterapii zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę i irynotekan lub z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania wymienionych leków, przy braku wcześniejszego leczenia anty-EGFR (dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie immunoterapii z powodu raka jelita grubego).
- c) w skojarzeniu z enkorafenibem w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego z mutacją BRAF V600E po wcześniejszym leczeniu systemowym.

W pierwszej linii u pacjentów bez progresji możliwe jest częściowe lub całkowite przerwanie leczenia (przerwanie podawania cetuksymabu, deeskalacja lub przerwanie chemioterapii) z możliwością ponownego zastosowania pierwotnego schematu po wystąpieniu progresji.

W przypadku stwierdzenia nieakceptowalnej toksyczności leku anty-EGFR, możliwa jest w uzasadnionych przypadkach zmiana terapii na inny lek z grupy anty-EGFR, przy czym taka zmiana nie zmienia linii leczenia. Progresja choroby w trakcie pierwotnie wdrożonego leczenia uniemożliwia taką procedurę.

Cetuksymab jest stosowany: w dawce 400 mg/m² powierzchni ciała dożylnie w 2-godzinny wlewie podczas pierwszej dawki i 250 mg/m² powierzchni ciała w 1-godzinny wlewie podczas kolejnych dawek - w odstępach 7-dniowych lub w dawce 500 mg/m² powierzchni ciała dożylnie w 2-godzinny wlewie - w odstępach 14-dniowych.

Leczenie jest prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby nowotworowej lub działań niepożądanych uniemożliwiających jego kontynuowanie.

Lp.	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ DROGA PODANIA (JEŻELI DOTYCZY)	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
1.	CETUKSYMAB	C18	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JELITA GRUBEGO
2.	CETUKSYMAB	C19	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ZGIĘCIA ESICZO-ODBYTNICZEGO
3.	CETUKSYMAB	C20	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ODBYTNICY

Spis rysunków

Rys. 1. Patofizjologia i czynniki ryzyka raka jelita grubego [Carini 2017].	12
Rys. 2. Szlak molekularny związany z rakiem jelita grubego [KEGG].	13
Rys. 3. Mutacje w genach KRAS i BRAF powodujące CRC [Clarke 2015].	14
Rys. 4. Podejście diagnostyczne do badania BRAF MT w mCRC w oparciu o wytyczne ESMO i krajowe wytyczne.	17
Rys. 5. Liczba nowych przypadków raka jelita grubego na świecie w 2018 r., obie płcie, wszystkie grupy wiekowe (na podstawie danych Globocan 2018) [IARC 2018].	22
Rys. 6. Wskaźniki zachorowalności na 100 000 mieszkańców w przeliczeniu na wiek według krajów w 2018 r. [WHO-GCO 2018].	23
Rys. 7. Częstość występowania nowotworów złośliwych według kraju i płci w 2018 r. [IARC 2018]	23
Rys. 8. 5-letnia częstość występowania CRC według kraju i płci w 2018 r. [IARC 2018].	24
Rys. 9. Mutacje w nowotworach mCRC na podstawie metaanalizy wielu badań [Troiani 2019, Sanz-Garcia 2017, Tie 2011]	25
Rys. 10. Algorytm postępowania zatwierdzony przez wytyczne ESMO [ESMO Consensus 2016].	32

Spis tabel

Tab. 1. Najczęstsze objawy raka jelita grubego [Ait Ouakrim 2015, CTCO 2019, Institute NC 2018].	13
Tab. 2. Wybór systemu klasyfikacji kliniczno-patologicznej zalecanego w różnych krajowych i ponadnarodowych wytycznych.	18
Tab. 3. System klasyfikacji TNM.	19
Tab. 4. Najczęstsze objawy raka jelita grubego [Ait Ouakrim 2015, CTCO 2019, Institute NC 2018].	21
Tab. 5. Częstość występowania mutacji BRAF u pacjentów z rakiem jelita grubego podawana w literaturze.	26
Tab. 6. Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ - dane za 2019 r.	29
Tab. 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej	37
Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Braftovi® we wnioskowanym wskazaniu.	42
Tab. 9. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego Erbitux® we wnioskowanym wskazaniu.	43
Tab. 10. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego Braftovi®.	44
Tab. 11. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego Erbitux®.	45
Tab. 12. Zalecane modyfikacje dawki enkorafenibu stosowanego w skojarzeniu z cetuksymabem w leczeniu jelita grubego.	47
Tab. 13. Zalecane modyfikacje dawki enkorafenibu stosowanego w skojarzeniu z binimetynibem lub w skojarzeniu z cetuksymabem w przypadku wybranych działań niepożądanych.	47
Tab. 14. Zalecane modyfikacje dawki enkorafenibu stosowanego w skojarzeniu z binimetynibem lub w skojarzeniu z cetuksymabem w przypadku innych działań niepożądanych.	48
Tab. 15. Działania niepożądane.	54
Tab. 16. Działania niepożądane.	58
Tab. 17. Sposób i poziom finansowania enkorafenibu na dzień 01.09.2025 r.	60
Tab. 18. Ceny Braftovi®.	61
Tab. 19. Koszt preparatów Braftovi® z RSS.	62
Tab. 20. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.	62
Tab. 21. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii enkorafenibem.	63
Tab. 22. Rekomendacje refundacyjne dla enkorafenibu.	65
Tab. 23. Zestawienie wybranych komparatorów.	68
Tab. 24. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych w ramach programu lekowego.	70

Tab. 25. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych w ramach katalogu chemioterapii.....	71
Tab. 26. Charakterystyka komparatorów – aflibercept.....	82
Tab. 27. Opóźnienie leczenia lub modyfikacja.	84
Tab. 28. Reakcje niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych według schematu ZALTRAP/FOLFIRI z badania MCRC.....	88
Tab. 29. Charakterystyka komparatorów – triflurydyna + typiracyl.	90
Tab. 30. Dawka początkowa obliczona na podstawie powierzchni ciała pacjenta.	91
Tab. 31. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, leczonych produktem Lonsurf w badaniu klinicznym III fazy (RECOURSE).	94
Tab. 32. Charakterystyka komparatorów – bewacyzumab.	98
Tab. 33. Działania niepożądane według częstości występowania.....	102
Tab. 34. Ciężkie działania niepożądane według częstości występowania.	104
Tab. 35. Zdarzenia niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu. ...	106
Tab. 36. Charakterystyka komparatorów – regorafenib.	107
Tab. 37. Działania niepożądane leku zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga.	111
Tab. 38. Charakterystyka komparatorów – irynotekan.	113
Tab. 39. Działania niepożądane zgłaszane po podaniu irynotekanu w terapii skojarzonej (180 mg/m ² pc. w schemacie co 2 tygodnie).	118
Tab. 40. Charakterystyka komparatorów – 5- fluorouracyl.	119
Tab. 41. Charakterystyka komparatorów – oksaliplatyna.....	126
Tab. 42. Działania niepożądane.....	130
Tab. 43. Charakterystyka komparatorów – kwas foliowy.	133
Tab. 44. Działania niepożądane.....	135
Tab. 45. Charakterystyka komparatorów – frukwintynib.	136
Tab. 46. Zalecany schemat zmniejszania dawki produktu leczniczego FRUZAQLA.....	137
Tab. 47. Zalecana modyfikacja dawki produktu leczniczego FRUZAQLA z powodu wystąpienia działań niepożądanych.	137
Tab. 48. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z mCRC leczonych frukwintynibem (N=911).	141
Tab. 49. Wagi punktów końcowych wg GRADE.....	144
Tab. 50. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	146

Bibliografia

- AGO** Haematology AoGaCiOa. Colon: Colorectal adenocarcinoma. atlasgeneticsoncology.org/Tumors/colonID5006.html
- AIOM 2020** AIOM: Colorectal Tumours Guidelines. Accessed at https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/04/2018_LG_AIOM_Colorectal_ENversion.pdf on January 17 2020
- AIOM 2020** AIOM: Colorectal Tumours Guidelines. Accessed at https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/04/2018_LG_AIOM_Colorectal_ENversion.pdf on January 17 2020
- Ait Ouakrim 2015** Ait Ouakrim D, Pizot C, Boniol M, et al. Trends in colorectal cancer mortality in Europe: retrospective analysis of the WHO mortality database. *BMJ*. Oct 6 2015;351:h4970. doi:10.1136/bmj.h4970
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> [Dostęp: 01.10.2020].
- Aranda 2015** Aranda E, Aparicio J, Alonso V, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer 2015. *Clin Transl Oncol*. Dec 2015;17(12):972-81. doi:10.1007/s12094-015-1434-4
- Aranda 2015** Aranda E, Aparicio J, Alonso V, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer 2015. *Clin Transl Oncol*. Dec 2015;17(12):972-81. doi:10.1007/s12094-015-1434-4
- Arnold 2017** Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. Apr 2017;66(4):683-691. doi:10.1136/gutjnl-2015-310912
- Barone 2013** Barone M. Estrogen Receptor beta in Colorectal Cancer Prevention: Do we have Conclusive Proof? *Journal of Genetic Syndromes & Gene Therapy*. 01/01 2013;04doi:10.4172/2157-7412.1000201
- Benson 2019** Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. NCCN: colon cancer, Version 1.2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;
- Bessa 2008** Bessa X, Balleste B, Andreu M, et al. A prospective, multicenter, population-based study of BRAF mutational analysis for Lynch syndrome screening. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Feb 2008;6(2):206-14. doi:10.1016/j.cgh.2007.10.011
- Blaker 2019** Blaker H, Alwers E, Arnold A, et al. The Association Between Mutations in BRAF and Colorectal Cancer-Specific Survival Depends on Microsatellite Status and Tumor Stage. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Feb 2019;17(3):455-462 e6. doi:10.1016/j.cgh.2018.04.015
- Brandstedt 2014** Brandstedt J, Wangefjord S, Nodin B, et al. Associations of anthropometric factors with KRAS and BRAF mutation status of primary colorectal cancer in men and women: a cohort study. *PLoS One*. 2014;9(2):e98964. doi:10.1371/journal.pone.0098964
- Bray 2018** Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. Nov 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
- Brenner 2011** Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Rickert A, Hoffmeister M. Protection From Colorectal Cancer After Colonoscopy: A Population-Based, Case-Control Study. *Annals of Internal Medicine*. 2011;154(1):22-30. doi:10.7326/0003-4819-154-1-201101040-00004
- Brenner 2011** Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Rickert A, Hoffmeister M. Protection From Colorectal Cancer After Colonoscopy: A Population-Based, Case-Control Study.

- Annals of Internal Medicine. 2011;154(1):22-30. doi:10.7326/0003-4819-154-1-201101040-00004
- Brenner 2014** Brenner H, Chang-Claude J, Jansen L. Reduced risk of colorectal cancer up to 10 years after screening, surveillance, or diagnostic colonoscopy. *Gastroenterology*. 2014;146:709-717.
- Carini 2017** Carini F, Mazzola M, Rappa F, et al. Colorectal Carcinogenesis: Role of Oxidative Stress and Antioxidants. *Anticancer Res*. Sep 2017;37(9):4759-4766. doi:10.21873/anticancer.11882
- CC 2022** Society AC. Colorectal Cancer. <https://www.cancercenter.com/cancer-types/colorectal-cancer/symptoms>
- CC Alliance** Colorectal Cancer Alliance: Biomarkers. Accessed at <https://www.ccalliance.org/colorectal-cancer-information/treatments/biomarkers> on July 26 2019.
- CCA 2018** Cancer Council Australia: Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer (2018). Accessed at https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Colorectal_cancer on July 20 2019.
- CCA 2019** Cancer Council Australia Colorectal Cancer Guidelines Working Party: Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer. Optimal maximum time from referral to diagnosis and treatment Accessed at https://wiki.cancer.org.au/australia/Clinical_question:Diagnosis_interval_in_colorectal_cancer on June 03 2019.
- CCA 2019a** Cancer Council Australia Colorectal Cancer Guidelines Working Party: Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer. Introduction: pathology and staging. Accessed at https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Colorectal_cancer/Pathology_and_staging on June 03 2019.
- CCA 2019b** Cancer Council Australia Colorectal Cancer Guidelines Working Party: Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer. Selection of a clinicopathological staging system. Accessed at https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Colorectal_cancer/Selection_of_a_clinicopathological_staging_system on June 03 2019.
- CCA 2019c** Cancer Australia: Cancer Incidence. Accessed at <https://ncci.canceraustralia.gov.au/diagnosis/cancer-incidence/cancer-incidence> on July 26 2019.
- CGAN 2012** Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. Jul 18 2012;487(7407):330-7. doi:10.1038/nature11252
- ChPL Braftovi** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_pl.pdf dostęp online: 10.02.2026 r.
- ChPL Erbitux** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_pl.pdf dostęp online: 10.02.2026 r.
- Christensen 2018** Christensen TD, Palshof JA, Larsen FO, et al. Associations between primary tumor RAS, BRAF and PIK3CA mutation status and metastatic site in patients with chemo-resistant metastatic colorectal cancer. *Acta Oncol*. Aug 2018;57(8):1057-1062. doi:10.1080/0284186X.2018.1433322
- Clarke 2015** Clarke CN, Kopetz ES. BRAF mutant colorectal cancer as a distinct subset of colorectal cancer: clinical characteristics, clinical behavior, and response to targeted therapies. *J Gastrointest Oncol*. Dec 2015;6(6):660-7. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2015.077
- CNET 2019** Cancer.Net. Cancer.Net: Colorectal Cancer: Statistics. Dostęp online: <https://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/statistics> on June 12 2019.

- CTCO 2019** America Ctco. Colorectal cancer symptoms. 2019.
- Ducieux 2019** Ducieux M, Chamseddine A, Laurent-Puig P, Smolenschi C, Hollebecque A, Dartigues P, Samallin E, Boige V, Malka D, Gelli M. Molecular targeted therapy of BRAF-mutant colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2019 Jun 18;11:1758835919856494. doi: 10.1177/1758835919856494. PMID: 31244912; PMCID: PMC6582307.
- Elfaedy 2019** Elfaedy O, Owens P, Aakif M, Mansour E: Discrepancy in Colorectal Cancer Staging: A Single Center Experience. *World J Surg Surgical Res*. 2018;1:1054. Accessed at <http://www.surgeryresearchjournal.com/full-text/wjssr-v1-id1054.php> on October 2019.
- EMA 2012** European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/703715/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf
- ESMO 2014** Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, Group EGW. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. Sep 2014;25 Suppl 3:iii1-9. doi:10.1093/annonc/mdu260
- ESMO 2025** <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-colorectal-cancer/metastatic-colorectal-cancer-esmo-guidelines-slide-set>
- ESMO Consensus 2016** Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2016;27(8):1386-1422. doi:10.1093/annonc/mdw235
- ESMO mCC 2023** Cervantes A, Adam R, Rosello S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. Jan 2023;34(1):10-32. doi:10.1016/j.annonc.2022.10.003
- ESMO mCC 2024** A Cervantes LC-B, L Candia Montero, C Sessa, G Pentheroudakis and E Martinelli. ESMO Metastatic Colorectal Cancer Living Guideline, v1.2 September 2024. <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-colorectal-cancer-living-guideline>
- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018.
- Fontanilla 2018** Fontanilla, D; Sally, S. Datamonitor Healthcare 2018: Colorectal cancer (CRC) Disease Coverage.
- Fransen 2004** Fransén K KM, Osterström A, et al. Mutation analysis of the BRAF, ARAF and RAF-1 genes in human colorectal adenocarcinomas. *Carcinogenesis* 2004;25:527-33.
- GGPO 2017** German Guideline Program in Oncology. Evidenced-based Guideline for Colorectal Cancer, long version 1.0. German Cancer Society. Accessed at http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/021_D_Ges_fuer_Verdauungs-_und_Stoffwechselkrankheiten/021-007_S3_Colorectal_Cancer_2015_03-extended.pdf on April 7 2017.
- Gonsalves 2014** Gonsalves WI, Mahoney MR, Sargent DJ, et al. Patient and tumor characteristics and BRAF and KRAS mutations in colon cancer, NCCTG/Alliance N0147. *J Natl Cancer Inst*. Jul 2014;106(7)doi:10.1093/jnci/dju106
- Gunter 2019** Gunter MJ, Alhomoud S, Arnold M, et al. Meeting report from the joint IARC-NCI international cancer seminar series: a focus on colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2019;30(4):510-519. doi:10.1093/annonc/mdz044
- Hagggar 2009** Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg*. Nov 2009;22(4):191-7. doi:10.1055/s-0029-1242458

- IARC 2018** IARC. GLOBOCAN 2018: Number of new cases in 2018, both sexes, all ages. 2018. http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf
- Institute NC 2018** Institute NC. Genetics of Colorectal Cancer (PDQ®)-Health Professional Version Accessed at <https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/colorectal-genetics-pdq> on September 2018.
- Jacob 2012** Jacob B, Moineddin R, Sutradhar R. Effect of colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: an instrumental variable analysis. *Gastrointest Endosc.* 2012;76:355-364.
- Kafatos 2017** Kafatos Gea. RAS mutation prevalence among patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of real-world data. *Biomarkers in medicine.* 2017;11(751-760)
- Kahi 2009** Kahi C, Imperiale T, Juliar B, Rex D. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:770-775.
- Kayhanian 2018** Kayhanian H, Goode E, Sclafani F, et al. Treatment and Survival Outcome of BRAF-Mutated Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Matched Case-Control Study. *Clin Colorectal Cancer.* Mar 2018;17(1):e69-e76. doi:10.1016/j.clcc.2017.10.006
- KEGG** KEGG. PATHWAY: map05210. https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?pathway:map05210
- Kuipers 2015** Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15065-15065. doi:10.1038/nrdp.2015.65
- LCA 2014** LCA. Colorectal Cancer Clinical Guidelines. 2014
- Lea 2007** Lea IA, Jackson MA, Li X, Bailey S, Peddada SD, Dunnick JK. Genetic pathways and mutation profiles of human cancers: site- and exposure-specific patterns. *Carcinogenesis.* Sep 2007;28(9):1851-8. doi:10.1093/carcin/bgm176
- Li 2006** Li WQ, Kawakami K, Ruzsiewicz A, Bennett G, Moore J, Iacopetta B. BRAF mutations are associated with distinctive clinical, pathological and molecular features of colorectal cancer independently of microsatellite instability status. *Mol Cancer.* Jan 10 2006;5:2. doi:10.1186/1476-4598-5-2
- Li 2017** Li Y, Li W. BRAF mutation is associated with poor clinicopathological outcomes in colorectal cancer: A meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol.* 2017 May-Jun 2017;23(3):144-149. doi:10.4103/1319-3767.207712
- Loughrey 2014** Loughrey, M. B. ;Quirke, P. ;Shepherd N. A. Standards and datasets for reporting cancers Dataset for colorectal cancer histopathology reports. 2014.
- Luengo-Fernandez 2013** Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *The Lancet Oncology.* 2013;14(12):1165-1174. doi:10.1016/s1470-2045(13)70442-x
- Luu 2019** Luu L-J, J. Price T. BRAF Mutation and Its Importance in Colorectal Cancer. 2019.
- Margonis 2018** Margonis GA, Buettner S, Andreatos N, et al. Association of BRAF Mutations With Survival and Recurrence in Surgically Treated Patients With Metastatic Colorectal Liver Cancer. *JAMA Surg.* Jul 18 2018;153(7):e180996. doi:10.1001/jamasurg.2018.0996
- Medscape 2019** Medscape: Colon Cancer. Dostep online: <https://emedicine.medscape.com/article/277496-overview#a5> on September 23 2019
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009 Jul 21;339:b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535. PMID: 19622551; PMCID: PMC2714657.

- Moreira 2015** Moreira L, Munoz J, Cuatrecasas M, et al. Prevalence of somatic mutl homolog 1 promoter hypermethylation in Lynch syndrome colorectal cancer. *Cancer*. May 1 2015;121(9):1395-404. doi:10.1002/cncr.29190
- Morris 2014** Morris V, Overman MJ, Jiang ZQ, Garrett C, Agarwal S, Eng C, Kee B, Fogelman D, Dasari A, Wolff R, Maru D, Kopetz S. Progression-free survival remains poor over sequential lines of systemic therapy in patients with BRAF-mutated colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2014 Sep;13(3):164-71. doi: 10.1016/j.clcc.2014.06.001. Epub 2014 Jun 23. PMID: 25069797; PMCID: PMC4266576.
- MPZ** <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/epidemiologia/epidemiologia-wersja-polska-gbd/>
- NCCN 2020** NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines. Colon Cancer. Accessed 17th January 2020. [https://www.spg.pt/wp-content/uploads/Guidelines/NCCN/2015%20colon%20\(1\).pdf](https://www.spg.pt/wp-content/uploads/Guidelines/NCCN/2015%20colon%20(1).pdf)
- NCCN 2025** https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
- NCI 2017** National Cancer Institute (2017a) Colorectal cancer. Accessed at <https://www.cancer.gov/types/colorectal> on May 2 2017.
- Negru 2014** Negru S, Papadopoulou E, Apossos A, et al. KRAS, NRAS and BRAF mutations in Greek and Romanian patients with colorectal cancer: a cohort study. *BMJ Open*. May 23 2014;4(5):e004652. doi:10.1136/bmjopen-2013-004652
- NICE 2014** National Institute for Health and Care Excellence. Colorectal Cancer NICE Guidelines [NG151]. 2014.
- NICE Dec 2014** NICE: Colorectal cancer: diagnosis and management. Clinical guideline [CG131] Published date: November 2011 Last updated: December 2014.
- Obwieszczenie MZ** <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r>
- Oikonomou 2009** Oikonomou E, Makrodouli E, Evagelidou M, Joyce T, Probert L, Pintzas A. BRAF(V600E) efficient transformation and induction of microsatellite instability versus KRAS(G12V) induction of senescence markers in human colon cancer cells. *Neoplasia*. Nov 2009;11(11):1116-31. doi:10.1593/neo.09514
- Onkologia.gov 2025** <https://onkologia.pacjent.gov.pl/pl/kompendium-chorob-nowotworowych/jelito-grube/epidemiologia>; dostęp online: 27.08.2025 r.
- Ouakrim 2015** Ait Ouakrim D, Pizot C, Boniol M, et al. Trends in colorectal cancer mortality in Europe: retrospective analysis of the WHO mortality database. *BMJ*. Oct 6 2015;351:h4970. doi:10.1136/bmj.h4970
- Palmirotta 2018** Palmirotta R, Lovero D, Cafforio P, et al. Liquid biopsy of cancer: a multimodal diagnostic tool in clinical oncology. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918794630. doi:10.1177/1758835918794630
- Peeters 2015** Peeters M, Oliner KS, Price TJ, et al. 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*. Dec 15 2015;21(24):5469-79. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-0526
- Pietrantonio 2015** Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuxymab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. Mar 2015;51(5):587-94. doi:10.1016/j.ejca.2015.01.054
- Potocki 2023** Potocki PM, Wójcik P, Chmura Ł, Goc B, Fedewicz M, Bielańska Z, Swadźba J, Konopka K, Kwinta Ł, Wysocki PJ. Clinical Characterization of Targetable Mutations (BRAF V600E and KRAS G12C) in Advanced Colorectal Cancer-A Nation-Wide Study. *Int J Mol Sci*. 2023 May 22;24(10):9073. doi: 10.3390/ijms24109073. PMID: 37240418; PMCID: PMC10219350.

- Price 2016** Price TJ, Beeke C, Townsend AR, et al. BRAF Mutation Testing and Metastatic Colorectal Cancer in the Community Setting: Is There an Urgent Need for More Education? *Mol Diagn Ther.* 2016/02// 2016;20(1):75-82. doi:10.1007/s40291-015-0179-7
- Price 2018** Price TJ, Tang M, Gibbs P, et al. Targeted therapy for metastatic colorectal cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy.* 2018/10/03 2018;18(10):991-1006. doi:10.1080/14737140.2018.1502664
- Provenzale 2018** Provenzale D, Gupta S, Ahnen DJ, et al. NCCN Guidelines Insights: Colorectal Cancer Screening, Version 1.2018. 2018;16(8):939. doi:10.6004/jnccn.2018.0067
- Rajagopalan 2002** Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature.* 2002/08/01 2002;418(6901):934-934. doi:10.1038/418934a
- RCPA 2016** Royal College of Pathologists of Australasia: Colorectal Cancer Structured Reporting Protocol (3rd edition). 2016
- RCR 2014** The Royal College of Radiologists: Recommendations for cross-sectional imaging in cancer management - colon, rectum and anal cancer. 2014.
- Richman 2009** Richman SD, Seymour MT, Chambers P, et al. KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol.* Dec 10 2009;27(35):5931-7. doi:10.1200/JCO.2009.22.4295
- Richman 2009** Richman SD, Seymour MT, Chambers P, et al. KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol.* Dec 10 2009;27(35):5931-7. doi:10.1200/JCO.2009.22.4295
- Rowland 2015** Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer.* Jun 9 2015;112(12):1888-94. doi:10.1038/bjc.2015.173
- Roy 2009** Roy HK, Bianchi LK. Differences in colon adenomas and carcinomas among women and men: potential clinical implications. *JAMA.* Oct 21 2009;302(15):1696-7. doi:10.1001/jama.2009.1499
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Santarpia 2012** Santarpia L, Lippman SM, El-Naggar AK. Targeting the MAPK-RAS-RAF signaling pathway in cancer therapy. *Expert opinion on therapeutic targets.* Jan 2012;16(1):103-19. doi:10.1517/14728222.2011.645805
- Sanz-Garcia 2017** Sanz-Garcia E, Argiles G, Elez E, Tabernero J. BRAF mutant colorectal cancer: prognosis, treatment, and new perspectives. *Ann Oncol.* Nov 1 2017;28(11):2648-2657. doi:10.1093/annonc/mdx401
- Saridaki 2013** Saridaki Z, Tzardi M, Sfakianaki M, et al. BRAFV600E mutation analysis in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) in daily clinical practice: correlations with clinical characteristics, and its impact on patients' outcome. *PLoS One.* 2013;8(12):e84604. doi:10.1371/journal.pone.0084604
- Schirripa 2015** Schirripa M, Bergamo F, Cremolini C, et al. BRAF and RAS mutations as prognostic factors in metastatic colorectal cancer patients undergoing liver resection. *Br J Cancer.* Jun 9 2015;112(12):1921-8. doi:10.1038/bjc.2015.142
- Seligman 2017** Seligmann JF, Fisher D, Smith CG, Richman SD, Elliott F, Brown S, Adams R, Maughan T, Quirke P, Cheadle J, Seymour M, Middleton G. Investigating the poor outcomes of BRAF-mutant advanced colorectal cancer: analysis from 2530 patients

- in randomised clinical trials. *Ann Oncol.* 2017 Mar 1;28(3):562-568. doi: 10.1093/annonc/mdw645. PMID: 27993800.
- SEOM 2015** Aranda E, Aparicio J, Alonso V, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer 2015. *Clin Transl Oncol.* Dec 2015;17(12):972-81. doi:10.1007/s12094-015-1434-4
- Seppala 2015** Seppala TT, Bohm JP, Friman M, et al. Combination of microsatellite instability and BRAF mutation status for subtyping colorectal cancer. *Br J Cancer.* Jun 9 2015;112(12):1966-75. doi:10.1038/bjc.2015.160
- Sepulveda 2017** Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, et al. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* May 1 2017;35(13):1453-1486. doi:10.1200/JCO.2016.71.9807
- Seymour 2013** Seymour MT, Brown SR, Middleton G, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *The Lancet Oncology.* 2013;14(8):749-759. doi:10.1016/s1470-2045(13)70163-3
- Smeby 2018** Smeby J, Sveen A, Merok MA, et al. CMS-dependent prognostic impact of KRAS and BRAFV600E mutations in primary colorectal cancer. *Ann Oncol.* May 1 2018;29(5):1227-1234. doi:10.1093/annonc/mdy085
- Stintzing 2017** Stintzing S, Tejpar S, Gibbs P, Thiebach L, Lenz HJ. Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes. *Eur J Cancer.* Oct 2017;84:69-80. doi:10.1016/j.ejca.2017.07.016
- Strickler 2017** Strickler JH, Wu C, Bekaii-Saab T. Targeting BRAF in metastatic colorectal cancer: Maximizing molecular approaches. *Cancer Treat Rev.* Nov 2017;60:109-119. doi:10.1016/j.ctrv.2017.08.006
- Tie 2011** Tie J, Gibbs P, Lipton L, et al. Optimizing targeted therapeutic development: analysis of a colorectal cancer patient population with the BRAF(V600E) mutation. *Int J Cancer.* May 1 2011;128(9):2075-84. doi:10.1002/ijc.25555
- Tiwari 2018** Tiwari A, Saraf S, Verma A, Panda PK, Jain SK. Novel targeting approaches and signaling pathways of colorectal cancer: An insight. *World journal of gastroenterology.* Oct 21 2018;24(39):4428-4435. doi:10.3748/wjg.v24.i39.4428
- TNCD 2019** Société Nationale Française de Gastroentérologie. TNCD -Chapitre 4: Cancer du côlon métastatique (2019). Accessed at https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd_chap-04-cancer-colorectal-metastatique_2019-01-09.pdf on July 26 2019
- TNCD 2019** Société Nationale Française de Gastroentérologie. TNCD -Chapitre 4: Cancer du côlon métastatique (2019). Accessed at https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd_chap-04-cancer-colorectal-metastatique_2019-01-09.pdf on July 26 2019.
- Tran 2011** Tran B, Kopetz S, Tie J, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer.* Oct 15 2011;117(20):4623-32. doi:10.1002/cncr.26086
- Troiani 2019** Troiani TN, S.; Normanno, N. European Society for Medical Oncology (ESMO). 2019;
- Ursem 2018** Ursem C, Atreya CE, Van Loon K. Emerging treatment options for BRAF-mutant colorectal cancer. *Gastrointest Cancer.* 2018;8:13-23. doi: 10.2147/GICTT.S125940. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29628780; PMCID: PMC5889076.
- Ustawa refundacyj na 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)

- Uvirova 2015** Uvirova M, Simova J, Kubova B, et al. Comparison of the prevalence of KRAS-LCS6 polymorphism (rs61764370) within different tumour types (colorectal, breast, non-small cell lung cancer and brain tumours). A study of the Czech population. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. Sep 2015;159(3):466-71. doi:10.5507/bp.2015.029
- Van Cutsem 2014** Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, Group EGW. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. Sep 2014;25 Suppl 3:iii1-9. doi:10.1093/annonc/mdu260
- WHO-GCO** WHO-GCO. Cancer Fact sheets: Colorectal Cancer. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf
- WHO-GCO 2018** WHO-GCO. Cancer today for colorectal cancer: Estimated number of new cases in 2018, worldwide, both sexes, all ages. <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>
- Wills 2018** Wills B, Gorse E, Lee V. Role of liquid biopsies in colorectal cancer. Curr Probl Cancer. Nov 2018;42(6):593-600. doi:10.1016/j.currproblcancer.2018.08.004
- Winawer 1999** Winawer SJ. Natural history of colorectal cancer. The American Journal of Medicine. 1999;106(1):3-6. doi:10.1016/S0002-9343(98)00338-6
- Żok 2025** Żok J, Bieńkowski M, Radecka B, Kuchar A, Borowiec S, Streb J, Jurczyk M, Jakiela-Drag A, Gelej M, Zając P, Ploch-Głapińska M, Duchnowska R. Treatment outcomes of patients with BRAFV600E-mutated metastatic colorectal cancer: a Polish retrospective cohort study. Contemp Oncol (Pozn). 2024;28(4):297-303. doi:10.5114/wo.2024.146953. Epub 2025 Jan 15. PMID: 39935752; PMCID: PMC11809569.